

Université de Sherbrooke

UTILISATION DES THIAZOLIDINEDIONES CHEZ LES  
PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE 2

Par  
Julie Leblond

Département de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine  
En vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
En Sciences cliniques

16 juillet 2003



Library and  
Archives Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Published Heritage  
Branch

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file    Votre référence*

*ISBN: 0-612-94866-8*

*Our file    Notre référence*

*ISBN: 0-612-94866-8*

The author has granted a non-exclusive license allowing the Library and Archives Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

**Canada**

Ce mémoire intitulé :

**Utilisation des thiazolidinediones chez les patients atteints de diabète de type 2**

présenté par  
Julie Leblond

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Pierre Maheux

Dr Sylvie Perreault

Dr Danielle Pilon

Dr Marianne Xhignesse

## TABLE DES MATIÈRES

Table des matières .....	III
Liste des illustrations (tableaux et figures) .....	V
Liste des annexes .....	VII
Liste des abréviations .....	VIII
Résumé .....	IX
<b>1.0 INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
1.1 Définition du problème de recherche .....	1
1.2 Recension des écrits .....	3
1.2.1 <i>Pathophysiologie du diabète de type 2</i> .....	3
1.2.2 <i>Traitement du diabète de type 2</i> .....	4
1.2.3 <i>Les thiazolidinediones</i> .....	8
1.2.4 <i>Polymédication chez les diabétiques</i> .....	12
1.2.5 <i>Étude pharmacoépidémiologiques utilisant des banques de données</i> .....	12
1.2.6 <i>Adhérence et persistance au traitement</i> .....	17
1.2.7 <i>Déterminants</i> .....	22
<b>2.0 OBJECTIFS .....</b>	<b>24</b>
<b>3.0 MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>25</b>
3.1 Stratégie de recherche .....	25
3.2 Source des données .....	25
3.3 Population à l'étude .....	26
3.4 Définition des paramètres d'évaluation .....	27
3.5 Variables d'ajustement .....	29

3.6 Analyses statistiques .....	30
3.7 Considérations éthiques .....	31
<b>4.0 RÉSULTATS .....</b>	<b>32</b>
4.1 Caractéristiques de la population à l'étude .....	32
4.2 Adhérence au traitement .....	37
4.3 Persistance au traitement .....	38
4.4 Déterminants de la non-persistance au traitement .....	39
<b>5.0 DISCUSSION .....</b>	<b>42</b>
5.1 Critique des résultats .....	42
5.1.1 <i>Population à l'étude</i> .....	42
5.1.2 <i>Adhérence au traitement</i> .....	45
5.1.3 <i>Persistance au traitement</i> .....	46
5.1.4 <i>Déterminants de la non-persistance au traitement</i> .....	48
5.1.5 <i>Recommandations</i> .....	51
5.2 Critique de la méthodologie .....	51
5.2.1 <i>Forces de l'études</i> .....	51
5.2.2 <i>Limites de l'étude</i> .....	52
5.2.3 <i>Orientations futures intéressantes</i> .....	53
<b>6.0 CONCLUSION .....</b>	<b>55</b>
Remerciements .....	56
Bibliographie.....	57
Annexes .....	65

## LISTE DES ILLUSTRATIONS (TABLEAUX ET FIGURES)

### TABLEAUX

Tableau 1. Efficacité des agents antidiabétiques oraux.....	7
Tableau 2. Caractéristiques des patients .....	33
Tableau 3. Nombre de prescriptions à la date index par médecin selon la catégorie de médecins .....	33
Tableau 4. Traitement du diabète.....	35
Tableau 5. Doses des agents antidiabétiques autres que les TZD à la date index .....	36
Tableau 6. Autres traitements médicamenteux à la date index .....	37
Tableau 7. Déterminants de la non-persistance .....	41

## FIGURES

Figure 1 : Algorithme de traitement du diabète de type 2 publié par l'Association canadienne du diabète .....	6
Figure 2 : Adhérence et persistance au traitement .....	17
Figure 3 : Persistance au traitement aux agents antidiabétiques dans l'étude de Bocuzzi et collaborateurs .....	20
Graphique 4 : Schéma du déroulement de l'étude.....	26
Graphique 5 : Taux de persistance au traitement selon la durée accordée au patient pour renouveler sa prescription de TZD .....	28
Graphique 6 : Nombre de prescriptions distribuées de TZD par mois au Québec pendant la période à l'étude .....	34
Graphique 7 : Adhérence au traitement .....	38
Graphique 8 : Persistance au traitement .....	39

**LISTE DES ANNEXES**

<b>Annexe I :</b>	<b>Variables obtenues dans les fichiers de la RAMQ .....</b>	<b>65</b>
<b>Annexe II :</b>	<b>Lettre d'acceptation du comité d'éthique de la recherche sur l'humain de la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke et du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke .....</b>	<b>67</b>
<b>Annexe III:</b>	<b>Lettre d'acceptation de la commission d'accès à l'information du Québec pour l'obtention des banques de données de la RAMQ .....</b>	<b>70</b>
<b>Annexe IV:</b>	<b>Abrégé de recherche présenté oralement à la réunion scientifique annuelle de l'Association canadienne du diabète en 2002 à Vancouver .....</b>	<b>73</b>



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAS :	Acide acétylsalicylique
ARA :	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
ET :	Écart-type
mm Hg :	Millimètre de mercure
IC :	Intervalle de confiance
IECA :	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
N :	Nombre de patients
RAMQ :	Régie de l'assurance maladie du Québec
RR :	Risque relatif
TZD :	Thiazolidinedione

## RÉSUMÉ

Le diabète est une maladie importante, tant en raison du nombre de personnes atteintes qu'en raison des diverses répercussions cliniques et économiques. En 2000, une nouvelle classe d'agents antidiabétiques, les thiazolidinediones, a été ajoutée à l'arsenal thérapeutique du diabète au Canada. Actuellement, la plupart des informations disponibles sur ces molécules proviennent d'études cliniques et très peu d'études de population ont été réalisées sur le sujet. Toutefois, nous savons que l'utilisation des médicaments dans la réalité est typiquement différente de celle des études cliniques randomisées. Si l'utilisation de ces médicaments s'avérait inadéquate, des coûts élevés pourraient y être associés. Les objectifs de cette étude étaient de décrire l'adhérence, ainsi que la persistance au traitement avec les thiazolidinediones et d'identifier ses déterminants.

Des données démographiques, médicales et pharmaceutiques ont été obtenues à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Les patients inclus dans cette étude ont été identifiés, entre octobre 2000 et juillet 2002, par une première prescription dispensée (nommée date index) de thiazolidinediones, pour un suivi variant de 1 à 22 mois. Les patients qui n'étaient pas inscrits à l'assurance médicament au moins un an avant la date index étaient exclus de la cohorte, tout comme les patients ayant été hospitalisés 30 jours et plus durant la période de suivi. Le renouvellement des thiazolidinediones sans interruption durant la période de suivi définissait la persistance au traitement et l'adhérence était déterminée comme étant la

prise de 80% à 120% de la médication antidiabétique prescrite. Le taux de persistance a été estimé à l'aide d'une analyse de Kaplan-Meier et les déterminants de la persistance ont été identifiés avec un modèle de Cox.

Notre cohorte était composée de 18 894 patients ayant un âge moyen de 65,3 ans. À la date index, les patients recevaient, en moyenne, 2,3 agents antidiabétiques, incluant les TZD. Plus de 90 % des patients ont été adhérents au traitement pendant l'étude. Après 22 mois de suivi, 50,5% des patients étaient persistants à leur traitement. Les principaux déterminants de la non-persistance aux thiazolidinediones sont l'ajout d'un diurétique de l'anse ou un nouveau diagnostic d'insuffisance cardiaque après la date index (RR 1,59, IC: 1,47-1,71), l'utilisation d'une thiazolidinedione en monothérapie (RR 1,43, IC: 1,34-1,52), l'utilisation d'insuline à la date index (RR 1,37, IC: 1,28-1,48), ainsi que le sexe féminin (RR 1,17, IC: 1,11-1,23).

Notre étude indique un taux d'adhérence élevé et un taux de persistance dans la moyenne pour ces nouveaux agents antidiabétiques. Les déterminants de la non-persistance identifiés suggèrent un impact négatif de la rétention liquidienne lorsque cette classe d'agents antidiabétiques est prescrite chez des patients atteints de diabète de type 2. Suite à l'identification des déterminants de la non-persistance au traitement avec les thiazolidinediones, il sera important, pour les professionnels de la santé assurant le suivi de patients diabétiques, de vérifier la présence de ceux-ci avant d'ajouter une thiazolidinedione. Tout comme chez les patients à risque de rétention liquidienne et chez les insuffisants cardiaques de classe fonctionnelle I et II, le ratio

risque/bénéfice devra être considéré attentivement avant d'introduire une thiazolidinedione.

Mots clés : Thiazolidinediones, pharmacoépidémiologie, hypoglycémiants oraux, diabète de type 2 et persistance au traitement.

## **1.0 INTRODUCTION**

### **1.1 Définition du problème de recherche**

Le diabète est une maladie chronique fréquente. En 1997, le Canada comptait 1,5 millions de personnes diabétiques, soit 5% de la population (TAN et MACLEAN, 1995). Ce nombre est en constante augmentation et devrait atteindre 3 millions d'ici l'an 2010 (TAN, 1997). De plus, les données américaines nous laissent croire que la prévalence de cette maladie est sous-estimée puisque pour un cas de diabète connu, il existe environ un autre cas inconnu (MELTZER et al, 1998; HARRIS et al., 1998). Plus de 90% de ces personnes souffrent d'un diabète de type 2 (DAGOGO-JACK et SANTIAGO, 1997).

Les coûts reliés à cette maladie sont énormes. Aux États-Unis, on estimait, en 1997, les coûts directs à 44,1 milliards de dollars et les coûts indirects à 54,1 milliards de dollars (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1998). Au Canada, la même année, on estimait ces coûts directs à neuf milliards de dollars (TAN, 1997).

Les complications chroniques de cette maladie sont également importantes. Plus de 35% des hospitalisations reliées au diabète en sont conséquentes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1998). Parmi les complications microvasculaires, la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité aux États-Unis (KLEIN, 1995). Au niveau des complications rénales, 42 % des nouveaux insuffisants rénaux sont des

personnes souffrant de diabète (HARRIS, 1998). De même, le diabète est à l'origine de la majorité des amputations non-traumatiques des membres inférieurs (HARRIS, 1998). Les personnes diabétiques sont aussi à risque pour les complications macrovasculaires. Les maladies cardiovasculaires sont responsables de 60% des décès chez les gens diabétiques (HARRIS, 1998). Le diabète est donc une maladie importante, tant en raison du nombre de personnes atteintes qu'en raison des diverses répercussions cliniques et économiques.

Depuis 1998, l'Association canadienne du diabète recommande de viser des glycémies à jeun entre 4 et 7 mmol/L afin d'obtenir une maîtrise optimale de la maladie (MELTZER et al., 1998). Ces objectifs sont difficiles à respecter, particulièrement chez les diabétiques de type 2. En effet, le diabète est une maladie qui progresse avec le temps et les traitements oraux sont souvent inefficaces à plus long terme (RIDDLE, 1999). Par conséquent, toutes nouvelles molécules dans le traitement du diabète de type 2 sont les bienvenues.

En 2000, une nouvelle classe d'agents antidiabétiques, les thiazolidinediones (TZD), a été ajoutée à l'arsenal thérapeutique du diabète au Canada. Actuellement, la plupart des informations disponibles sur ces molécules proviennent d'études cliniques réalisées avec des patients diabétiques naïfs et résistants aux traitements. Très peu d'études de population ont été réalisées sur le sujet. Toutefois, nous savons que l'utilisation des médicaments dans la réalité est typiquement différente de celle des études cliniques randomisées (ANDRADE et al., 1995). Présentement, on peut

constater une absence de données sur la prescription et l'utilisation des TZD dans la population. De plus, ces molécules étant très récentes, elles sont absentes des dernières lignes directrices canadiennes sur le traitement du diabète (MELTZER et al., 1998). Par conséquent, il est impossible de deviner de quelle manière les TZD sont réellement prescrites. Si l'utilisation de ces médicaments s'avérait inadéquate, des coûts élevés pourraient y être associés. En effet, pour une dose moyenne quotidienne, ces molécules coûtent environ 70\$ de plus par mois que les agents antidiabétiques plus anciens (RAMQ, 2002). Également, au Québec, les TZD sont inscrites sur la liste des médicaments d'exception de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Ces molécules ne sont donc défrayées que pour certaines indications spécifiques. Pour toutes ces raisons, il s'avérerait impératif de réaliser une étude pharmacoépidémiologique sur cette nouvelle classe de médicament.

Cette étude a donc comme objectif général de décrire le profil de prescription et d'utilisation des TZD chez les patients diabétiques inscrits au régime d'assurance médicament du Québec.

## **1.2 Recension des écrits**

### *1.2.1 Pathophysiologie du diabète de type 2*

Le diabète de type 2 est caractérisé par trois désordres métaboliques majeurs : une résistance à l'insuline, une diminution de la fonction des cellules bêta du pancréas et une augmentation de la production hépatique en glucose. Plusieurs arguments favorisent la résistance à l'insuline comme défaut primaire, avant même l'arrivée de

l'hyperglycémie. Avant l'apparition du diabète comme tel, il y aurait une diminution de l'utilisation du glucose en périphérie due à cette résistance à l'insuline. Par conséquent, le pancréas augmenterait sa sécrétion d'insuline pour compenser cette hausse de glycémie sanguine. À ce stade, le patient présenterait une hyperinsulinémie sans hyperglycémie. Par la suite, surviendrait une augmentation de la production hépatique de glucose et, enfin, une diminution progressive de la capacité du pancréas à sécréter l'insuline, amenant l'hyperglycémie (DAGOGO-JACK et SANTIAGO, 1997; EDELMAN, 1998; FEINGLOS et BETHEL, 1998). Incidemment, c'est cette hyperglycémie qui, à la longue, augmente les risques de complications micro- et macrovasculaires (STRATTON et al., 2000; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2001).

### *1.2.2 Traitement du diabète de type 2*

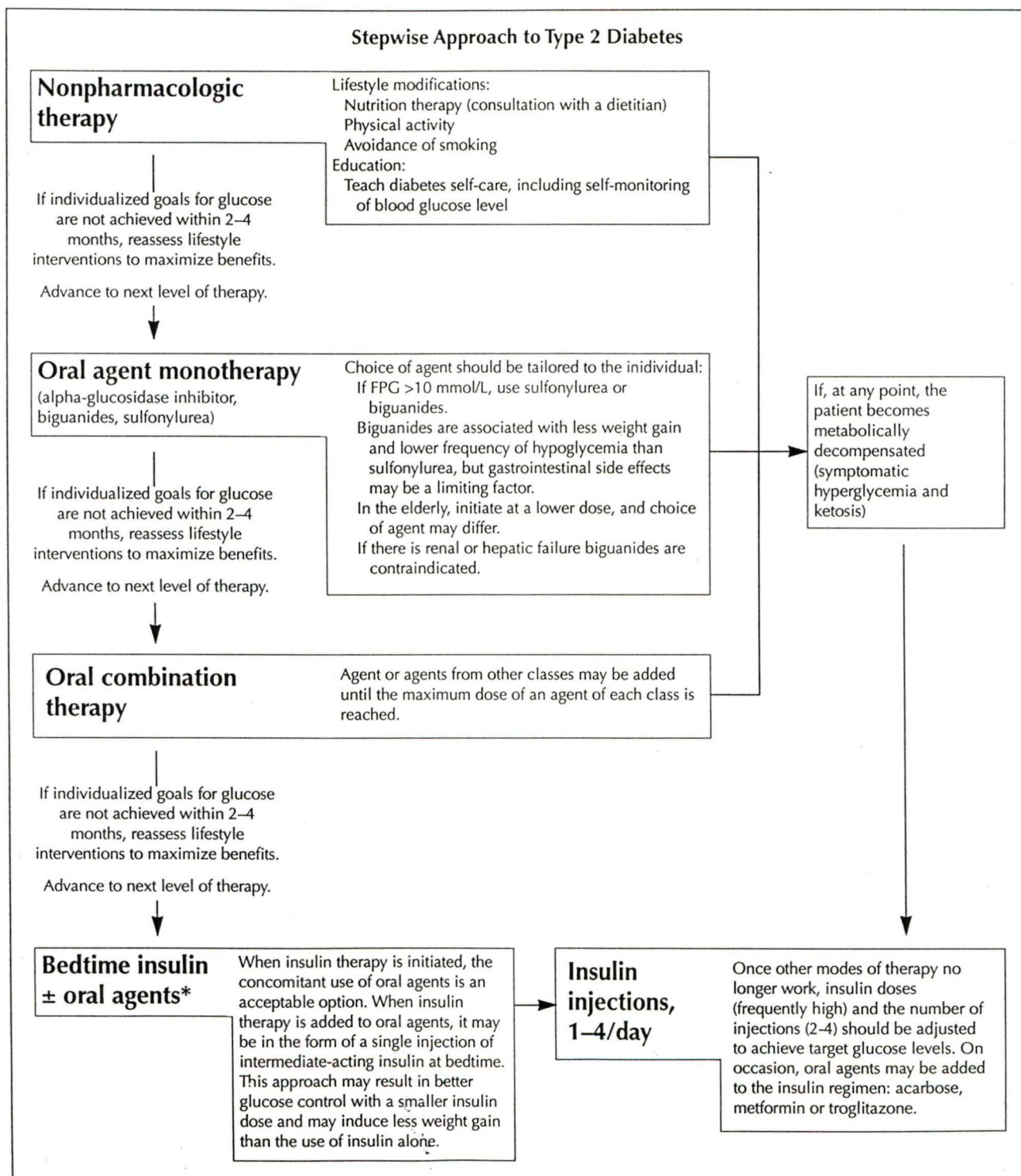
En 1998, les lignes directrices de pratique clinique pour le traitement du diabète au Canada ont été révisées et mises à jour (MELTZER et al., 1998). Une approche graduelle que l'on peut voir au graphique 1, où la thérapie est augmentée par étape, a été favorisée pour le traitement du diabète de type 2. Suivant ces conseils, le premier traitement à instaurer consiste en une thérapie nutritionnelle et en un accroissement de l'activité physique pour une période de deux à quatre mois. La diète et l'exercice constituent donc les pierres angulaires du traitement du diabète de type 2. Dès ce moment, les patients devraient débiter l'autosurveillance de leurs glycémies à l'aide de bandelettes et d'un lecteur de glycémie. Après cette période, une monothérapie avec un agent oral devrait être débutée si les glycémies sont toujours élevées. Par la



suite, après une autre période de deux à quatre mois et si les objectifs de traitement ne sont toujours pas atteints, il est conseillé d'ajouter un agent oral d'une autre catégorie jusqu'à ce que la dose maximale d'un agent de chaque catégorie soit atteinte. Si les glycémies ne sont toujours pas adéquates après ces additions, l'insuline au coucher peut être instaurée et finalement, le nombre d'injection quotidienne peut être augmenté (MELTZER et al., 1998). Il est important de mentionner que seul les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase, la metformine et les sulfonylurées étaient commercialisés en 1998, ce qui explique que les TZD et les glinides sont absents des recommandations. Par contre, l'association canadienne du diabète a publié un article concernant l'utilisation de ces molécules en 2001 (HANNA et WOO, 2001).

Les traitements oraux offerts pour le traitement du diabète de type 2 possèdent des mécanismes d'action qui ciblent les différents désordres métaboliques du diabète. Les sulfonylurées et les méglitinides stimulent la production d'insuline par le pancréas en bloquant des canaux potassiques au niveau de la cellule bêta du pancréas. Ces molécules sont donc utiles pour augmenter la sécrétion d'insuline par le pancréas. De par leur mécanisme d'action, ces molécules peuvent causer des hypoglycémies si leurs doses sont trop élevées ou si la fonction rénale est diminuée. Une augmentation du poids peut également survenir avec leur utilisation. On retrouve des données sur l'efficacité de ces molécules et des autres agents oraux au tableau 1 (FEINGLOS et BETHEL, 1998 ; SCHEEN et LEFEBVRE, 1998 ; RIDDLE, 1999).

**Graphique 1 : Algorithme de traitement du diabète de type 2 publié par l'Association Canadienne du Diabète**



Graphique tiré de la référence MELTZER et al., 1998.

**Tableau 1 : Efficacité des agents antidiabétiques oraux**

<b>TABLE 1</b>		
<b>Clinical Efficacy of Oral Hypoglycemic Agents</b>		
<b>Class of hypoglycemic agents</b>	<b>Reduction in HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>Reduction in FPG (mg per dL [mmol per L])</b>
Sulfonylureas	0.8 to 2.0	60 to 70 [3.3 to 3.9]
Meglitinides	0.5 to 2.0	65 to 75 [3.6 to 4.2]
Biguanides	1.5 to 2.0	50 to 70 [2.8 to 3.9]
Thiazolidinediones	0.5 to 1.5	25 to 50 [1.4 to 2.8]
Alpha-glucosidase inhibitors	0.7 to 1.0	35 to 40 [1.9 to 2.2]

HbA<sub>1c</sub> = glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub>; FPG = fasting plasma glucose.

Tableau tiré de la référence LUNA et FEINGLOS, 2001

La metformine, une biguanide, diminue principalement la gluconéogenèse hépatique et augmente l'utilisation périphérique du glucose. Ce médicament n'induit pas d'hypoglycémie et n'augmente pas le poids des patients (il a un léger effet anorexique), mais peut provoquer des douleurs abdominales et de la diarrhée. Un effet indésirable très rare peut également survenir avec la metformine, soit l'acidose lactique. Celle-ci arrive généralement chez les patients ayant une fonction rénale ou hépatique diminuée (FEINGLOS et BETHEL, 1998 ; SCHEEN et LEFEBVRE, 1998 ; RIDDLE, 1999).

Une autre médication, l'acarbose, un membre de la famille des inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases intestinales, ralentit la conversion des sucres complexes en sucres simples au niveau intestinal, ce qui nivelle les excursions glycémiques après les repas.

Son efficacité à baisser l'hémoglobine glyquée est légèrement inférieure aux autres molécules et l'acarbose est la cause d'effets indésirables digestifs (flatulences, selles molles ou diarrhée, douleurs abdominales) (FEINGLOS et BETHEL, 1998; SCHEEN et LEFEBVRE, 1998 ; RIDDLE, 1999). Finalement, la classe d'antidiabétiques faisant l'objet de cette étude, les TZD, sera présentée plus en détails ci-après.

### *1.2.3 Les thiazolidinediones*

Les TZD améliorent la sensibilité à l'insuline dans les muscles striés, le tissu adipeux et le foie, ce qui augmente l'utilisation périphérique du glucose. Leur mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, mais nous savons que ces médicaments sont des agonistes puissants et sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated receptors). L'activation de ces récepteurs modifie la transcription de gènes codant pour des protéines impliquées dans l'action cellulaire de l'insuline.

L'efficacité des TZD est comparable ou légèrement inférieure à celle des autres agents antidiabétiques. Dans les différentes études cliniques effectuées, des baisses d'hémoglobine glyquée de l'ordre de 0,5% à 1,5% par rapport au placebo ont été obtenues avec les TZD, comparativement à des baisses de 0,5% à 2% pour les méglitinides, les sulfonylurées et les biguanides (voir tableau 1) (LUNA et FEINGLOS, 2001). Le début d'action des TZD est relativement lent par rapport aux autres agents antidiabétiques.

Cette classe d'antidiabétiques oraux n'occasionne pas d'hypoglycémie, mais peut causer une prise de poids et des oedèmes. De plus, des diminutions légères d'hémoglobine et d'hématocrite peuvent survenir dans les quatre à huit premières semaines de thérapie. Celles-ci semblent reliées à l'augmentation du volume plasmatique. Ces molécules doivent être utilisées avec prudence chez les insuffisants hépatiques parce qu'elles peuvent augmenter les enzymes hépatiques (SAMRAJ et al., 2000 ; ACTOS (pioglitazone) monographie, 2000; AVANDIA (rosiglitazone) monographie, 2001).

L'œdème est un effet indésirable qui pourrait limiter l'utilisation des TZD et son incidence est estimée à 5% (SAMRAJ et al., 2000 ; ACTOS (pioglitazone) monographie, 2000; AVANDIA (rosiglitazone) monographie, 2001). Cet oedème apparaît généralement dans les premiers mois de traitement avec les TZD et est majoritairement périphérique. Sa physiopathologie est inconnue, mais il semblerait que plusieurs facteurs soient en cause (NIEMEYER et JANNEY, 2002). L'expansion du volume plasmatique pourrait expliquer partiellement ce phénomène, tout comme une diminution rénale de sodium ou une augmentation de la rétention liquidienne (NIEMEYER et JANNEY, 2002; TANG et al., 2003; WANG et al., 2003). De même, il semblerait que les TZD augmentent la perméabilité vasculaire (IDRIS et al., 2003). Un dernier mécanisme d'action possible serait une activation neurohormonale transitoire ou persistante qui causerait une dépression directe du myocarde, causant ainsi une rétention liquidienne (TANG et al., 2003). Par contre, ce dernier mécanisme semble peu probable puisque lors d'études chez les animaux, les TZD ont eu des

effets favorables chez ceux présentant de l'hypertrophie cardiaque et de l'insuffisance cardiaque (TANG et al., 2003).

Il est important de mentionner que les TZD sont contre-indiquées chez les insuffisants cardiaques de classes III et IV, principalement parce que ces patients ont toujours été exclus des études cliniques. Cette contre-indication est également due au fait que les TZD peuvent entraîner de la rétention liquidienne et une augmentation du volume plasmatique, ce qui pourrait aggraver l'état de ces patients. Par contre, une étude récente a soulevé une interrogation à ce sujet (TANG et al., 2003). En effet, ces chercheurs n'ont pas trouvé de corrélation entre la sévérité de l'insuffisance cardiaque et le risque de développer de la rétention liquidienne avec les TZD.

Au Canada, deux TZD sont présentement commercialisées, soit la rosiglitazone (Avandia®) depuis mars 2000 et la pioglitazone (Actos®) depuis août 2000. Leurs indications reconnues par Santé Canada sont l'utilisation en monothérapie lorsque la diète et l'exercice ne sont plus suffisants pour normaliser les glycémies et en association avec la metformine et les sulfonylurées, lorsque ces dernières sont également insuffisantes pour régulariser les glycémies (ACTOS (pioglitazone) monographie, 2000; AVANDIA (rosiglitazone) monographie, 2001).

L'association canadienne du diabète recommande l'utilisation des TZD chez les patients diabétiques de type 2 dont la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par leur thérapie actuelle, chez les patients qui présentent des effets indésirables à leur

thérapie et chez les patients ayant des contre-indications aux autres agents antidiabétiques (HANNA et WOO, 2001). L'ajout des TZD s'avère justifié lorsque les sulfonylurées et la metformine sont utilisés à doses maximales et que les buts thérapeutiques ne sont pas atteints. De plus, chez les patients utilisant de grande quantité d'insuline, les TZD peuvent être ajoutées au traitement, mais en gardant en mémoire que le risque d'œdème et de gain de poids est plus élevé lors de l'utilisation de cette combinaison.

Au Québec, les TZD sont inscrites à la liste des médicaments d'exception de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Ces molécules sont donc défrayées pour certaines indications précises. Elles sont remboursées pour le traitement du diabète de type 2 lors d'une utilisation en monothérapie ou en concomitance avec un autre agent hypoglycémiant, lorsque l'association de la metformine et d'une sulfonylurée ne permet pas une maîtrise optimale du diabète ou ne peut être utilisée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance à l'un de ces médicaments. Un deuxième critère de remboursement est lorsque l'association de la metformine et de l'insuline ne permet pas une maîtrise optimale du diabète ou que la combinaison ne peut être utilisée en raison d'une contre-indication à la metformine. Finalement, les TZD sont également indiquées pour le traitement du diabète de type 2 chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale. Au Québec, les deux TZD commercialisés sont remboursés par le régime d'assurance médicament depuis octobre 2000 pour la rosiglitazone (Avandia<sup>®</sup>) et depuis avril 2001 pour la pioglitazone (Actos<sup>®</sup>) (RAMQ, 2002).

#### *1.2.4 Polymédication chez les diabétiques*

Les médicaments utilisés pour le traitement du diabète ainsi que ceux servant à la prévention et au traitement de ses complications expliquent en grande partie la polymédication des patients diabétiques. Une étude réalisée par Isacson et collaborateurs a montré, qu'en Grande-Bretagne, les diabétiques de type 2 âgés entre 45 et 64 ans recevaient, en moyenne, 14,5 médicaments par personnes comparativement à 4,6 chez les non-diabétiques (ISACSON et STALHAMMAR, 1987). Au niveau de la médication cardiovasculaire, par exemple, les patients reçoivent 2 à 3 fois plus d'agents hypotenseurs, d'agents hypolipémiants et d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire que la population en général (ISACSON et STALHAMMAR, 1987; RENDELL et al., 1983). Seulement pour l'hypertension artérielle, l'étude HOT a démontré que, pour obtenir une tension artérielle diastolique inférieure à 85 mm Hg, plus de 70% des patients diabétiques nécessitaient au moins 3 agents hypotenseurs (ZANCHETTI et al., 2001). Le nombre de médicament utilisé par les patients diabétiques est donc élevé.

#### *1.2.5 Études pharmacoépidémiologiques utilisant des banques de données*

Les études cliniques randomisées traditionnelles nous donnent des informations sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans un milieu contrôlé. Les résultats obtenus lors de ces études sont rarement applicables directement à la pratique puisque plusieurs facteurs, tels la complexité du régime médicamenteux, la tolérance aux agents, les interactions médicamenteuses, l'adhérence et la persistance au traitement peuvent entrer en ligne de compte et faire varier ces paramètres en situation réelle.



Présentement, la plupart des données que nous possédons sur les TZD proviennent d'études cliniques.

Les études pharmacoépidémiologiques utilisant des banques de données constituent une excellente option pour obtenir des données sur l'adhérence et la persistance en situation réelle. L'utilisation de banques de données apporte plusieurs avantages. Contrairement aux études expérimentales longitudinales, les données sont déjà recueillies. Elles sont disponibles immédiatement et souvent pour un très grand nombre de patients (MELFI, 2001). De plus, le suivi que comporte ces banques est souvent très long. Leur utilisation permet donc de diminuer les coûts et la durée de la recherche (JOLLIS et al., 1993; LAU et al., 1997). Finalement, les informations qui sont contenues dans ces banques sont récentes et, par conséquent, les nouveaux traitements y sont inclus.

De plus en plus, les banques de données provenant de réclamations d'assurance médicaments sont exploitées pour effectuer des études épidémiologiques. En effet, les données provenant de ce type de banques sont parmi les meilleures données existantes sur l'exposition aux médicaments en pharmacoépidémiologie. Elles constituent un outil fiable pour mesurer cette exposition, principalement parce qu'elles sont recueillies de manière uniforme et que les informations qui s'y trouvent sont complètes et fiables (TAMBLYN et al., 1995; WEST et al., 2000; MONSTER et al., 2002). Ce type de banque de données fournit des informations précises sur les médicaments et permet d'éviter les biais de mémoire (MONSTER et al., 2002). En

effet, il est bien connu que les patients ont de la difficulté à nommer leurs médications actuelles et encore plus leurs médications passées. Les banques de données permettent de contourner ce problème. De plus, la qualité des données qui y sont incluses est excellente. Plusieurs études ont comparé les données retrouvées dans ce type de banque aux données réelles et la mesure d'agrément kappa obtenue dans celles-ci était généralement bonne (LAW et al., 1996; SAUNDERS et al., 1998; MONSTER et al., 2002). Dans ces études, réalisées chez des populations atteintes de VIH et chez les femmes enceintes, la sensibilité, c'est-à-dire la proportion d'utilisateurs du médicament de la recherche qui était détectée par les banques de données se situait entre 0,6 et 0,9 (LAU et al., 1997; OLESEN et al., 2001). Il est intéressant de constater que pour les patients qui utilisent des médicaments de façon chronique, comme les agents antidiabétiques, la mesure d'agrément était supérieure à 0,75 (MONSTER et al., 2002). Dans cette même étude, la mesure d'agrément pour les médicaments utilisés au besoin ou sur une courte période était inférieure à 0,4. Il semble donc que l'utilisation de ces banques de données soit adéquate pour la réalisation d'études concernant des médicaments qui nécessitent une prise chronique.

Au Québec, une banque de données comportant les réclamations de l'assurance médicaments a été développée à des fins administratives et c'est la RAMQ qui en est le gestionnaire. Une étude a d'ailleurs été effectuée en 1994 afin d'évaluer la précision des informations contenues dans la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ (TAMBLYN et al., 1995). Une première partie de l'étude a permis de constater que sur les 1 917 214 prescriptions révisées, les informations inscrites

étaient complètes, avec moins de 0,7% de données manquantes. Les auteurs ont expliqué ce résultat par l'obligation des pharmaciens à donner tous les renseignements nécessaires à la RAMQ afin d'obtenir un remboursement et par l'utilisation d'ordinateurs pour effectuer ces demandes de remboursement. La seconde partie de l'étude servait à évaluer la précision de l'information contenue dans la banque de données elle-même. Sur une période de 12 semaines, 306 patients de la clinique de médecine interne de l'hôpital Royal Victoria à Montréal ont reçu 723 prescriptions. En comparant les dossiers médicaux de la clinique aux données inscrites dans la base de données de la RAMQ, les auteurs ont pu constater que 69,1% des quantités de médicament et 72,1% des durées de traitement étaient bien inscrites dans la banque de données. Pour ces deux résultats, 88% des différences entre la réalité et les données de la Régie étaient reliées à une période ou une quantité de médicament plus petite. Cette inexactitude est expliquée par le fait qu'au Québec, les pharmaciens diminuent les durées de prescriptions à 30 jours pour éviter une mauvaise utilisation ou un abus. De même, cela permet aux pharmaciens de recevoir un honoraire à chaque renouvellement, ce qui évite de les pénaliser. Dans cette étude, en assumant que les pharmaciens diminuaient la durée des prescriptions à 30 jours, 94,3% des ordonnances auraient été identiques à celles inscrites dans les dossiers de la clinique médicale. Les auteurs ont donc conclu que la banque de données sur les services pharmaceutiques de la RAMQ donnait une mesure précise de l'exposition aux médicaments des patients.

Les banques de données provenant des réclamations d'assurance médicament, dont celle de la RAMQ, possèdent cependant certains biais. Un biais de prévalence peut être rencontré lorsqu'il n'y a pas d'utilisation de groupe contrôle. Celui-ci peut être retrouvé puisque ce type de banque de données forme des cohortes prévalentes, c'est-à-dire que les patients y entrent à un âge ou une date fixe (COLLET et al., 2000). Cela occasionne des problèmes si nous voulons estimer l'effet en fonction de la durée de traitement, l'effet cumulatif ou l'effet précoce d'un médicament. Il faudra donc utiliser une sous-cohorte incidente à l'intérieur de la cohorte prévalente, ce qui diminue la taille de l'échantillon. De plus, un biais de confusion peut être présent. Ce biais est induit par le fait que, dans certaines banques de données comme celles de la RAMQ, les informations concernant les habitudes de vie des patients (tabac, alcool, etc.) et leurs antécédents familiaux et personnels sont absents. Cela peut être important puisque ces informations peuvent agir comme variables confondantes dans certaines études. Une des manières de contrôler ce type de biais est d'utiliser des données approximatives, lorsque cela est possible, ou de contrôler pour celles-ci. Des critères d'exclusion peuvent également être utilisés. Par exemple, pour vérifier l'apparition d'un effet indésirable de rétention liquidienne chez des patients, l'ajout d'un agent diurétique pourrait être évalué.

D'autres limites de ces banques de données existent. Par exemple, l'absence de valeurs d'examen de laboratoire empêche de vérifier l'efficacité des médicaments ou l'apparition de certains effets indésirables. De même, les médicaments achetés en vente libre et ceux utilisés lors des hospitalisations ou des séjours en centres

hospitaliers de soins de longues durées ne font pas partie de la base de données de la RAMQ. Il faut aussi mentionner que les indications des médicaments ne sont pas inscrites. Finalement, la cueillette de données est toujours réalisée de manière rétrospective.

### 1.2.6 Adhérence et persistance au traitement

L'adhérence au traitement peut être définie comme étant l'adéquation entre le nombre de doses et de moments de prise des médicaments par le patient par rapport à la prescription du médecin. Elle s'avère importante chez les personnes diabétiques parce qu'il est connu que la non-adhérence à un régime médicamenteux peut être une cause importante de contrôle métabolique inadéquat chez ces patients (JOHNSON, 1992).

La figure 2 aide à mieux comprendre les concepts d'adhérence et de persistance.

**Figure 2 : Adhérence et persistance au traitement**

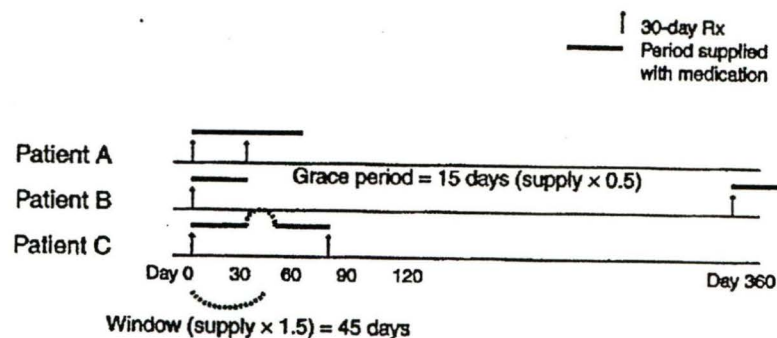


Figure 1. Definition of compliance, persistence, and grace period. Patients A and B both have 60 days of compliance. Patient A has 60 days of persistence and patient B has 30 days of persistence. Patient C has 60 days of compliance and 75 days of persistence using a window equal to the number of days of medication supply  $\times 1.5$  to allow a 15-day grace period.

Figure tirée de la référence DAILEY et al, 2001.

Quelques études utilisant des banques de données provenant de réclamations d'assurance médicaments ont vérifié l'adhérence au traitement avec les agents antidiabétiques. Venturini et collaborateurs ont effectué une étude rétrospective, en Californie, afin de vérifier l'adhérence au traitement avec les sulfonylurées et les variables qui y étaient associées (VENTURINI et al., 1999). Leur analyse a porté sur 786 patients âgés de plus de 18 ans et ayant utilisés pendant au moins 3 mois une sulfonylurée. Pour cette étude, les données provenaient de dossiers de pharmacies et de services hospitaliers entre avril 1993 et mars 1995. Dans cette cohorte, l'âge moyen était de 59 ans, 13% des patients étaient des nouveaux diabétiques et 17,3% utilisaient de l'insuline. Le taux d'adhérence au traitement était de 83% et le suivi moyen de 16,5 mois. Les seules variables associées à une meilleure l'adhérence au traitement était un âge plus élevé et un nombre de médicament quotidien plus faible.

Dans une deuxième étude, réalisée par Evans et collaborateurs en Grande-Bretagne, l'adhérence aux sulfonylurées étaient de 93,7% et de 85,4% pour la metformine pour la durée de l'étude (EVANS et al., 2002). Leur population était composée de diabétique de type 2, dont 2537 utilisaient des sulfonylurées et 1519 de la metformine. Leurs données provenaient d'une banque des médicaments dispensés et incluaient les années 1993 à 1996. L'âge moyen des patients était de 67 et 64 ans dans les groupes sulfonylurées et metformine respectivement.

En ce qui concerne les TZD, une seule étude pharmacoépidémiologique utilisant des banques de données a été réalisée, soit celle de Bocuzzi et collaborateurs. (BOCUZZI

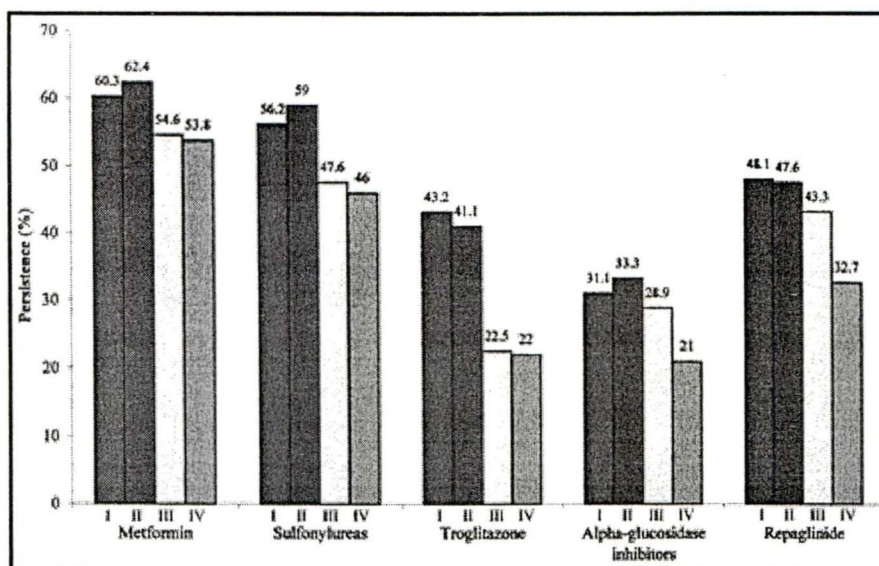
et al., 2001). Dans cette recherche, les auteurs ont décrit l'utilisation des agents antidiabétiques chez des nouveaux patients diabétiques entre 1997 et 2000 aux États-Unis. La première prescription d'un agent antidiabétique définissait les nouveaux patients diabétiques. La seule TZD incluse dans leurs données était la troglitazone, maintenant retirée du marché, et 5 273 patients ont reçu cette TZD. Au total, l'étude a inclus 85 888 patients, dont l'âge moyen était de 60,1 ans. Dans cette étude, le taux d'adhérence à la troglitazone était de 83% à 12 mois. Pour ce qui est des autres agents antidiabétiques, l'adhérence variait entre 69,8% et 80,1%, après la même période d'observation.

En ce qui a trait à la persistance au traitement, elle peut être définie comme étant la poursuite des renouvellements par le patient à long terme. Celle-ci s'avère essentielle lorsque la prise à long terme du médicament a un effet sur les paramètres cliniques. Pour les TZD, nous ne possédons pas encore de données sur l'impact de leur utilisation sur les complications du diabète. Par contre, il semble logique de penser que si un patient ne renouvelle pas ses prescriptions d'agents antidiabétiques comme il le devrait, il y a peu de chance que son traitement soit efficace et que nous obtenions des glycémies adéquates pour la prévention des complications du diabète.

La seule étude ayant évalué le taux de persistance au traitement avec les TZD est celle de Bocuzzi et collaborateur que nous avons décrite précédemment (BOCUZZI et al., 2001). Dans cette étude, les taux de persistance étaient de 43,2% à 12 mois et de 22% à 24 mois. Pour les autres agents antidiabétiques, la persistance variait de 28,9% à

62,4% à 12 mois et de 21% à 53,8% à 24 mois, tel que l'on peut le constater à la figure 3. La metformine a été la seule molécule associée à une persistance supérieure à la troglitazone après 24 mois de traitement. Il est important de mentionner que, dans cette étude, les patients étaient considérés persistants s'ils renouvelaient leur TZD en moins de 30 jours après la fin de la durée de leur dernière distribution.

**Figure 3 :** Persistance au traitement aux agents antidiabétiques dans l'étude de Bocuzzi et collaborateurs



**Figure 1—** Persistence by month. Columns represent the *n*th month of persistence for each treatment. I, 12-month persistence (All); II, 12-month persistence (14- to 17-month follow-up); 18-month persistence, (18- to 23-month follow-up); 24th (24-month follow-up).

Figure tiré de la référence BOCUZZI et al, 2001.



Il est intéressant de constater que la persistance au traitement est peu élevée avec les agents antidiabétiques, tout comme l'adhérence; ceci peut s'avérer problématique lorsque la prise de la médication est étroitement liée à l'efficacité ou au contrôle à long terme de paramètres métaboliques tel que la glycémie.

Deux autres études portant sur la persistance au traitement avec les agents antidiabétiques ont été réalisées. Dans la première étude, effectuée aux États-Unis, les patients n'ayant jamais employé de glipizide, une molécule de la famille des sulfonylurées, recevaient ce traitement pour une période de 12 mois (DEZII et al., 2002). Deux formes pharmaceutiques de la molécule étaient utilisées, soit une formulation à libération prolongée permettant une administration unique quotidienne et la forme régulière devant être utilisée deux fois par jour. Au total, 992 patients ont participé à l'étude, dont 746 ont reçu la forme à libération prolongée et 246 la forme régulière. L'âge moyen de la population était de 54,6 ans. Les taux de persistance obtenus avec le glipizide régulier était de 35,8% à 12 mois et de 44,0% avec le glipizide unique quotidien. Dans la seconde étude, réalisée au Canada, les patients employaient un inhibiteur des  $\alpha$ -glucosidases, l'acarbose (CATALAN et al., 2001). Les taux de persistance obtenus, à 12 mois, étaient de seulement 16% et 20% pour les gens bénéficiant de l'aide sociale et pour les personnes âgées de 65 ans ou plus respectivement. Dans les deux groupes de patients, seule la prescription de la première ordonnance d'acarbose par un médecin autre qu'un endocrinologue était un déterminant significatif de la non-persistance. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, une dose plus élevée d'acarbose à la première prescription, l'utilisation

d'insuline antérieure à l'étude, un score de maladie chronique plus faible et la consultation d'un gastro-entérologue après le début de l'étude étaient également des déterminants de non-persistance au traitement à l'acarbose. Pour ces deux études, le renouvellement des TZD sans interruption durant la période de suivi définissait la persistance au traitement et une interruption de ces renouvellements était considérée comme de la non-persistance. Les patients étaient donc non persistants s'ils ne renouvelaient pas leur TZD en moins de la moitié de la durée de leur dernière distribution pour l'étude de Catalan et collaborateurs et dans les 60 jours suivant la fin de la durée de leur dernière distribution pour l'étude de Dezii et collaborateurs. Il faut donc être prudent lors des comparaisons de persistance au traitement car les études utilisent différentes définitions de persistance.

#### *1.2.7 Déterminants*

L'adhérence à un traitement médicamenteux est influencée par plusieurs facteurs. Par exemple, il est connu que les patients ayant un niveau de scolarité plus élevé, ceux qui ont déjà été adhérent à un autre traitement dans le passé et ceux qui sont satisfaits de leur relation avec leur médecin ont plus de chance d'être adhérent à un nouveau traitement (HALL et al., 1988) (NAGASAWA et al., 1990) (SHERBOURNE et al., 1992). Au contraire, les patients plus âgés, les patients qui ont une mauvaise perception de leur santé, ceux qui utilisent plus de médicaments, ceux qui reçoivent des traitements de façon chronique et ceux qui ont plus de prises de médicaments quotidiennement voient leur risque d'être non-adhérents augmenter (WEINGARTEN et CANNON, 1988; SHERBOURNE et al., 1992; STUART et COULSON, 1993;

PAES et al., 1997; LUSHER et al, 1985). Le sexe et l'ethnie ne semblent pas être des facteurs déterminants pour l'adhérence chez les patients diabétiques (FITZGERALD et al., 1995).

## **2. OBJECTIFS**

L'objectif général de cette étude était de:

- décrire le profil de prescription et d'utilisation des TZD chez les patients diabétiques inscrits au régime d'assurance médicament du Québec.

Plus spécifiquement, nous voulions :

- Décrire la prévalence de l'utilisation des TZD en monothérapie et en thérapie combinée.
- Calculer le taux d'adhérence au traitement avec les TZD.
- Calculer le taux de persistance au traitement avec les TZD.
- Décrire les déterminants de la non-persistance au traitement avec les TZD.

### **3.MÉTHODOLOGIE**

#### **3.1 Stratégie de recherche**

Afin de répondre à ces objectifs, une cohorte de patients diabétiques a été reconstruite de façon rétrospective en utilisant une approche pharmacoépidémiologique.

#### **3.2 Source des données**

Toutes les informations nécessaires à cette étude proviennent des banques de données de la RAMQ qui sont composées des réclamations de l'assurance médicaments et de l'assurance maladie pour la province de Québec. Les médicaments sont remboursés aux pharmaciens pour les patients âgés de 65 ans et plus, pour les prestataires de la sécurité du revenu et, depuis 1997, pour toutes les personnes n'ayant pas accès à un régime d'assurance collectif au travail, totalisant plus de 3 000 000 de personnes (Données statistiques de la RAMQ, 2001). Concernant l'assurance maladie, toute personne qui réside au Québec y est admissible.

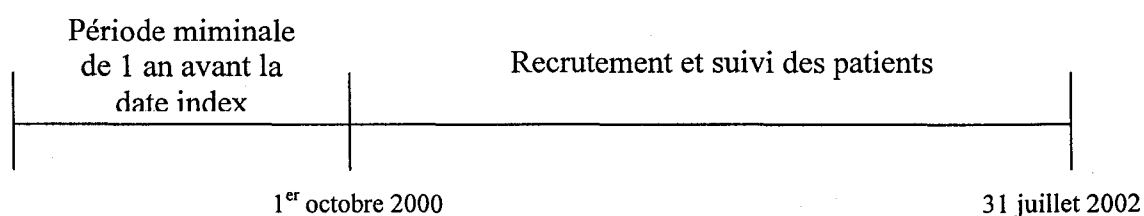
En plus des données démographiques, ces banques contiennent des informations détaillées sur tous les services médicaux obtenus dans les cliniques et les hôpitaux, incluant les diagnostics (classification internationale des maladies (CIM-9)) et les actes médicaux effectués. La date de chacune des visites à un médecin spécialiste ou à un omnipraticien et le type d'établissement où le service a été donné sont également disponibles. Quant aux services pharmaceutiques, ils comprennent des données sur

toutes les prescriptions dispensées, incluant le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur, le nom de la médication, sa forme, son dosage, la quantité donnée, la date et la durée de la distribution. Ces données sont disponibles seulement pour les pharmacies communautaires. Les pharmacies situées dans les hôpitaux et dans les centres de soins de longues durées relèvent d'autres budgets et ne sont pas incluses dans les données de la Régie. La totalité des variables obtenues de la RAMQ pour cette étude est retrouvée à l'annexe 1.

### 3.3 Population à l'étude

Une cohorte comprenant tous les patients inscrits au régime d'assurance médicaments de la RAMQ ayant reçu une prescription dispensée de TZD entre le 1<sup>er</sup> octobre 2000 et le 31 juillet 2002 a été formée (graphique 4). Les TZD incluaient la rosiglitazone (Avandia<sup>®</sup>) et la pioglitazone (Actos<sup>®</sup>). La date de la première prescription dispensée des TZD ayant servi à identifier les patients a été nommée la date index. Pour chacun des patients sélectionnés, nous avons obtenu les données à partir de janvier 1997 ou depuis la date du début de l'entrée du patient dans le régime d'assurance médicament si elle est survenue après cette date.

#### **Graphique 4 : Schéma du déroulement de l'étude**



Deux critères d'exclusion ont également servi à définir notre cohorte. Les patients qui n'étaient pas inscrits à l'assurance médicaments au moins un an avant la date index étaient exclus. Cette année est nécessaire afin d'avoir la médication du patient avant l'entrée dans l'étude et pour calculer un indice de comorbidité. De plus, nous avons exclu les patients ayant été hospitalisés 30 jours et plus durant la période de suivi puisque les données médicamenteuses pendant l'hospitalisation ne sont pas disponibles dans les banques de la RAMQ. En utilisant ces critères, nous avons obtenu un suivi maximal de vingt-deux mois après la date index. L'exposition aux TZD a donc été définie par au moins une prescription dispensée de TZD, soit la rosiglitazone ou la pioglitazone, pour chaque patient.

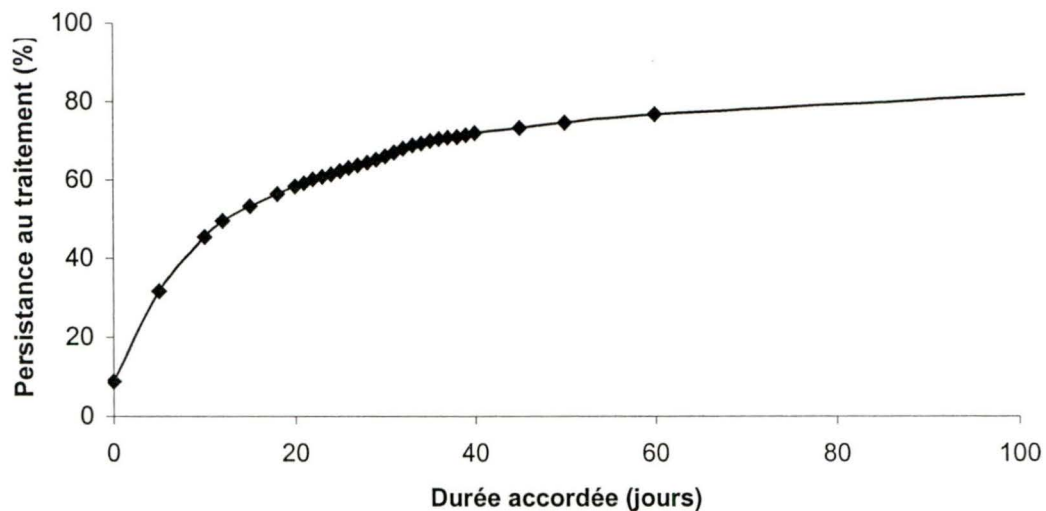
La cohorte finale a été formée de 18 894 individus consistant en des patients nouvellement traités avec les TZD dans la période de septembre 2000 à juillet 2002. Les sujets ont été suivis jusqu'en juillet 2002 ou jusqu'à leur décès, l'émigration ou la perte de couverture de la RAMQ. La période de suivi a varié de 1 à 22 mois.

### **3.4 Définitions des paramètres d'évaluation**

Le renouvellement des TZD sans interruption durant la période de suivi définissait la persistance au traitement et une interruption de ces renouvellements était considérée comme de la non-persistance. Les patients étaient donc non-persistants s'ils ne renouvelaient pas leur TZD en moins de 30 jours après la fin de la durée de leur dernière distribution. Cette durée a été déterminée par une analyse de sensibilité. Le graphique de la persistance en fonction de la durée accordée aux patients pour

renouveler leur TZD est présenté au graphique 5. Considérant que les distributions de médicaments sont généralement effectuées aux 30 jours par les pharmaciens au Québec, nous pouvons constater sur le graphique que la pente de l'analyse de la sensibilité à proximité de cette période de temps est la plus faible à 30 jours exactement.

**Graphique 5 : Taux de persistance au traitement selon la durée accordée au patient pour renouveler sa prescription de TZD**



L'adhérence a été définie comme étant la prise de 80% à 120% de la médication antidiabétique prescrite et la non-adhérence implique conséquemment une prise inférieure à 80% ou supérieure à 120%. Cette issue a été calculée pour la durée du suivi des TZD, en divisant le nombre total de jours de traitement (le nombre total de distributions de TZD multiplié par la durée de chaque distribution) par le temps, en jours, entre la première distribution et la fin de la dernière prescription dispensée (SHEEHY et LELORIER, 2000) .



$$\text{Adhérence} = \frac{\text{Nombre total de jours de traitement (nombre total de distributions de TZD} \times \text{durée de chaque distribution)}}{\text{Nombre de jours entre la première et la fin de la dernière prescription}}$$

### 3.5 Variables d'ajustement

Puisque plusieurs déterminants peuvent influencer la prescription et l'utilisation des agents antidiabétiques ou agir comme variables confondantes, nous avons considéré les variables suivantes à la date index:  ge (variable continue), sexe (homme ou femme), statut d'assuré des patients (clientèle générale, 65 ans et plus ou prestataire de la sécurité du revenu) et utilisation d'insuline (oui ou non). Le type de prescripteur, c'est-à-dire la catégorie de médecin ayant prescrit la TZD à la date index (endocrinologues et internistes ou omnipraticiens) a également été considéré. De même, l'addition d'un diurétique de l'anse a été mesurée après la date index puisque cet ajout peut indiquer un effet indésirable des TZD, soit la rétention liquidienne. De plus, nous avons identifié les patients ayant un nouveau diagnostic d'insuffisance cardiaque après la date index. Les patients ont été considérés comme insuffisants cardiaques si un nouveau code de la maladie était présent dans leur dossier (code ICD-9 428 et 429) ou s'ils avaient eu l'addition d'une des combinaisons de médicaments suivantes spécifiques à cette pathologie : un diurétique de l'anse et un inhibiteur de l'axe angiotensine-aldostérone ou un diurétique de l'anse et de la digoxine.

Finalement, les résultats ont été ajustés pour un score de morbidité validé et fréquemment utilisé dans les études pharmacoépidémiologiques (VON KORFF et al., 1992). Pour quantifier ce paramètre, les médicaments utilisés pour traiter certaines

maladies spécifiques se voient assigner un facteur de poids. Le score total, une variable continue, est déterminé par l'addition de ces facteurs pour chacune des médications utilisées pour des maladies chroniques où le score 0 est le minimum de comorbidités et 14 est le maximum de comorbidités. Les médicaments utilisés seulement pour le soulagement des symptômes (ex : analgésiques, anti-inflammatoires, etc) ne sont pas inclus dans l'analyse. Dans cette étude, le score a été calculé avec les médicaments pris dans l'année précédant la date index.

### **3.6 Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Inc, Cary, NC). Les variables sociodémographiques des patients, leurs traitements et les données sur l'adhérence seront présentées sous forme de moyennes ou proportions selon le type de variables et seront accompagnées de leurs écart-types. En ce qui concerne les médicaments utilisés par les patients à la date index, ils ont été déterminés dans les 90 jours précédant celle-ci.

Pour la persistance au traitement, une analyse de survie de type Kaplan-Meier a été effectuée sur les données en censurant les patients à la fin de la période d'observation s'ils recevaient toujours une TZD. Les patients perdus lors du suivi, soit à cause d'un décès, d'un déménagement à l'extérieur de la province ou d'un changement d'assurance médicaments ont également été censurés. Afin d'identifier les déterminants de la non-persistance, une analyse multivariée a aussi été réalisée en utilisant un modèle de régression de Cox, nous permettant d'estimer les risques

relatifs (RR) avec un intervalle de confiance à 95% (IC) pour chacune des covariables (COX, 1972). Finalement, considérant la taille de l'échantillon disponible, aucun calcul du nombre de patient nécessaire n'a été effectué.

### **3.7 Considérations éthiques**

Ce protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche sur l'humain de la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke et du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke en mai 2002 (lettre d'autorisation à l'annexe II). De plus, la Commission d'accès à l'information du Québec a également donné son autorisation pour l'obtention des banques de données détenues par la RAMQ en mars 2002 (lettre d'acceptation à l'annexe III). Ce même organisme a accepté de prolonger la période d'obtention de nos données (jusqu'en juillet 2002) au mois de septembre 2002.

## 4.0 RÉSULTATS

### 4.1 Caractéristiques de la population à l'étude

Entre le 1<sup>er</sup> octobre 2000 et le 31 juillet 2002, 18 894 patients ont reçu au moins une prescription de TZD. Le suivi moyen de cette étude a été de 296 jours +/- 195 jours et plus de la moitié des patients (52,5%) ont été suivie sur une période d'au moins douze mois. Les caractéristiques de la population à la date index se retrouvent au tableau 2. L'âge moyen était de 65,4 ans et la population était bien distribuée entre les 2 sexes. Le score moyen de maladie chronique était de 4,8 sur un maximum possible de 14. Plus du trois-quarts des prescriptions de TZD à la date index ont été faites par des omnipraticiens, comparativement à 19,4% pour les internistes et les endocrinologues. Afin de tenir compte du fait qu'il y a beaucoup plus d'omnipraticiens au Québec que de spécialistes, nous avons divisé le nombre de prescriptions de TZD par le nombre de médecins de chaque catégorie, ce qui nous a donné un ratio de prescription de TZD par médecin 3,5 fois plus important pour les spécialistes (tableau 3).

Une donnée intéressante concerne le nombre de prescriptions de TZD effectuées au Québec depuis l'introduction de ces molécules comme médicament d'exception par la RAMQ. On peut voir au graphique 6 l'augmentation marquée du nombre de prescriptions distribuées par mois au début de la période à l'étude, nombre qui se semble se stabiliser vers la fin de l'étude.

**Tableau 2. Caractéristiques des patients**

<b>Variables</b>	<b>Utilisateurs de TZD (n=18 894)</b>
Âge (années)	65,4 (11,1)*
Sexe, % (n)	
Homme	45,9 (8 673)
Femme	54,1 (10 212)
Type de patients, % (n)	
≥ 65 ans	68,1 (12 837)
Prestataires de la sécurité du revenu	5,5 (1 032)
Clientèle générale	26,4 (4 972)
Score de maladie chronique, moyenne (ET)	4,8 (3,2)
Médecin prescripteur, % (n)	
Internistes et endocrinologues	19,4 (3 762)
Omnipraticiens	78,5 (14 826)
Autres	1,6 (306)

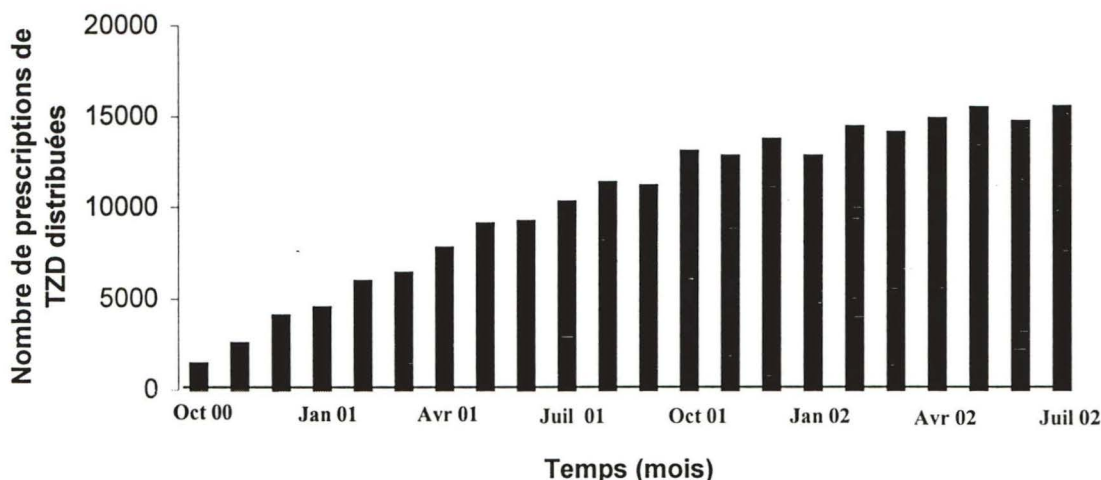
\* moyenne et écart-type

**Tableau 3. Nombre de prescriptions à la date index par médecin selon la catégorie de médecins**

<b>Catégorie de médecins</b>	<b>Nombre de patients ayant reçu au moins une prescription de TZD</b>	<b>Nombre de médecins par catégorie au Québec*</b>	<b>Ratio de prescriptions de TZD par médecin</b>
Omnipraticiens	14 826	7 235	2,05
Endocrinologues et internistes	3 762	531	7,09

\* Données de la RAMQ, 2000

**Graphique 6. Nombre de prescriptions distribuées de TZD par mois au Québec pendant la période à l'étude**



En ce qui a trait au traitement pour le diabète, on remarque qu'à la date index, seulement 19,4% des patients recevaient une TZD en monothérapie (tableau 4). Environ 21% des patients prenaient une TZD avec un autre agent antidiabétique, 44,2% avec deux autres et 3,5% avec trois autres agents. En moyenne, 2,3 agents antidiabétiques, incluant les TZD, étaient prescrits par personnes. De plus, 11,9% des patients de la cohorte recevaient de l'insuline en concomitance avec une TZD, peu importe la présence ou l'absence d'autres agents antidiabétiques.

Plus spécifiquement, plus de 60 % des patients recevaient une sulfonylurée et/ou de la metformine au moment d'introduire une TZD. Seulement un faible pourcentage avait de l'acarbose. Chez les patients employant de l'insuline, la metformine était favorisée (73,4%) par rapport aux sulfonylurées (25,8%). Pour ce qui est des patients qui avaient trois agents antidiabétiques, qu'ils reçoivent ou non de l'insuline, les

sulfonylurées et la metformine étaient les deux classes d'hypoglycémiants les plus prescrits. L'acarbose était plus présente chez les patients ayant quatre agents antidiabétiques au total. Finalement, près de 88 % des patients de notre cohorte utilisaient des bandelettes pour lecteur de glycémies.

**Tableau 4. Traitement du diabète**

<b>Médicaments à la date index</b>	<b>Utilisateurs de TZD %, (n)</b>
Utilisation des TZD	
Monothérapie	19,4 (3 649)
Bithérapie	21,1 (3 955)
Triple thérapie	44,2 (8 294)
Quadruple thérapie	3,5 (654)
Avec insuline	11,8 (2 225)
Type de TZD	
Rosiglitazone	79,8 (15 073)
Pioglitazone	20,2 (3 821)
Autres hypoglycémiants	
Sulfonylurées	63,8 (11 985)
Metformine	60,2 (11 300)
Acarbose	4,9 (919)
Utilisation de bandelettes, % (n)	88,1 (16 444)

Les doses quotidiennes moyennes des différents agents antidiabétiques autres que les TZD à la date index, leur dose maximale quotidienne ainsi que le pourcentage de la dose maximale prescrite sont présentés au tableau 5. Nous y remarquons que les doses de ces agents sont très près de leur dose maximale lors de l'ajout des TZD. Par exemple, la dose quotidienne moyenne de glyburide à la date index était de 18 mg pour une dose maximale de 20 mg par jour, ce qui représente 90% de la dose maximale de cette sulfonylurée.



**Tableau 5. Doses des agents antidiabétiques autres que les TZD à la date index**

<b>Agents antidiabétiques (n)</b>	<b>Dose moyenne quotidienne à la date index (mg/jour)</b>	<b>Dose quotidienne maximale (mg)</b>	<b>% de la dose maximale</b>
Sulfonylurées			
Glyburide (13547)	18	20	90,0
Glicazide (884)	263	320	82,2
Chlorpropamide (51)	497	750	66,3
Tolbutamide (122)	1 664	3 000	55,5
Metformine (13963)	1 896	2 550	74,4
Acarbose (1320)	181	300	60,3

Les médicaments les plus fréquemment utilisées dans notre cohorte à la date index pour le traitement des pathologies autres que le diabète sont présentées au tableau 6. Il est intéressant de constater que seulement 39,7% des patients prenaient de l'acide acétylsalicylique (AAS). Par contre, plus de 80,9% d'entre eux recevaient un agent hypotenseur pour abaisser la tension artérielle ou pour une autre indication. En moyenne, ils utilisaient 2,1 hypotenseurs à la date index. La classe d'hypotenseurs qui était la plus employée est celle qui comprend les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (ARA). Près de la moitié des patients recevaient un hypolipémiant à la date index, en grande majorité de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (44 %). Pendant la durée de l'étude, 25,7% des patients (4 851 individus) se sont vu ajouter un diurétique de l'anse ou ont reçu un nouveau diagnostic d'insuffisance cardiaque. En moyenne, le diurétique de l'anse était introduit 84 jours après la date index. Finalement, les patients de cette cohorte utilisaient, en moyenne, 7,8



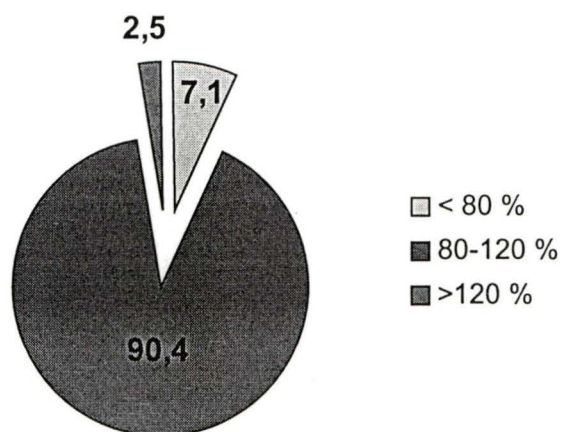
médicaments différents par jour. Ce nombre n'incluait pas les crèmes, sirops, aérosols et bandelettes pour lecteurs de glycémies.

**Tableau 6. Autres traitements médicamenteux à la date index**

Variables à la date index	Utilisateurs de TZD %, (n)
AAS	39,7 (7 505)
Hypotenseurs	80,9 (15 285)
IECA ou ARA	65,7 (12 408)
$\beta$ -bloquants	28,1 (5 320)
Bloquant des canaux calciques	34,6 (6 546)
Diurétiques	37,3 (7 055)
Autres	4,9 (925)
Hypolipémiant	47,8 (9 025)
Nombre de médicaments différents (comprimés ou capsules) par jour, moyenne (ET)	7,8 (3,3)

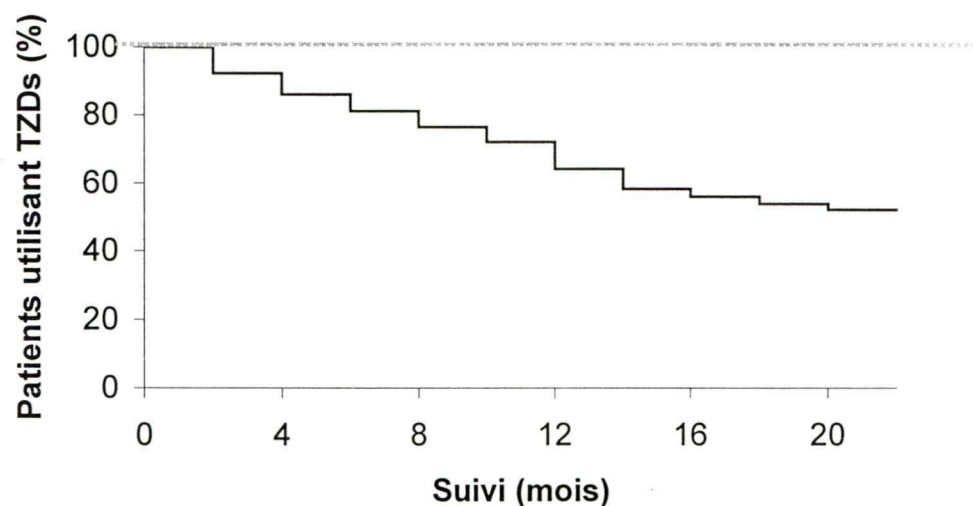
#### 4.2 Adhérence au traitement

Tel qu'illustré au graphique 7, nous pouvons constater que plus de 90% des patients ont été adhérents, tel que défini par une prise de 80 à 120% de la médication prescrite, pendant la durée de leur traitement aux TZD. Une minorité, soit 7,1% ont utilisé moins de 80% de leur médication et 2,5% des patients ont surconsommé.

**Graphique 7 : Adhérence au traitement**

#### **4.3 Persistance au traitement**

La persistance au traitement avec les TZD, c'est-à-dire le renouvellement de cette catégorie de médicament sans interruption durant la période de suivi, est représentée par une courbe de survie au graphique 8. Cette figure a été faite à partir de la courbe cumulative de Kaplan Meier. Nous y voyons que 80,9% de la population utilisaient toujours leur médicament à 6 mois. Ce taux diminuait à 63,1% à 12 mois et à 50,5% à 22 mois. Il faut toutefois noter que 6,1% des patients n'ont jamais renouvelé leur première prescription de TZD.

**Graphique 8 : Taux de persistance au traitement à travers le temps**

Nombre de					
Patients (n) :	18 994	13 399	7 837	2 966	899
Taux (%) :	100	80,9	63,1	52,6	50,5

#### 4.4 Déterminants de la non-persistance au traitement

Le tableau 7 présente les résultats de l'analyse multivariée de cox utilisée pour déterminer les facteurs de la non-persistance au traitement avec les TZD. Six variables ont été associées de manière significative à la non-persistance. En ordre de grandeur (du plus élevé au plus petit risque relatif (RR)), les variables suivantes ont été trouvées significatives: ajout d'un diurétique de l'anse pendant le suivi et/ou un nouveau diagnostic d'insuffisance cardiaque, utilisation des TZD en monothérapie à la date index, utilisation d'insuline à la date index, sexe féminin, prescription index réalisée par un endocrinologue ou un interniste et score de maladie chronique élevé. Plus précisément, les patients ayant reçu pour la première fois un diurétique de l'anse ou un nouveau diagnostic d'insuffisance cardiaque pendant la période de suivi avaient

1,59 fois plus de risque d'arrêter le traitement par rapport aux autres patients. De même, ceux qui recevaient une TZD en monothérapie pour le traitement de leur diabète à la date index avaient 1,43 fois plus de risque d'interrompre la TZD que les sujets ayant une polythérapie. Aussi, les patients qui utilisaient de l'insuline à la date index avaient 1,37 fois plus de risque de ne pas persister au traitement aux TZD comparativement à ceux n'ayant pas reçu d'insuline. Les femmes avaient également plus de risque d'arrêter leur TZD que les hommes, soit 1,17 fois. Les patients dont la TZD avait été prescrite par un spécialiste à la date index étaient 1,11 fois plus à risque de ne pas continuer leur traitement. Finalement, lorsque le score de maladie chronique augmentait de 3 points, les patients avaient 1,05 fois plus de risque d'être non persistants par rapport aux autres patients. La seule variable non associée à la non-persistance était l'âge des patients.

**Tableau 7. Déterminants de la non-persistance**

<b>Covariables</b>	<b>RR ajusté de la non-persistance au traitement Avec les TZD (IC 95%)</b>
Ajout diurétique de l'anse et/ou nouveau diagnostic insuffisance cardiaque après la date index	
Non	1
Oui	1,59 (1,47-1,71)
Utilisation des TZD	
Avec autre(s) agent(s) antidiabétique(s)	1
Monothérapie	1,43 (1,34-1,52)
Utilisation d'insuline	
Non	1
Oui	1,37 (1,28-1,48)
Sexe	
Homme	1
Femme	1,17 (1,11-1,23)
Médecins prescripteurs	
Omnipraticiens	1
Internistes et endocrinologues	1,11 (1,05-1,19)
Score de maladie chronique (par augmentation de 3 points)	1,05 (1,03-1,08)
Âge (années)	
< 65	1
≥ 65	1,00 (0,95-1,05)

## 5.0 DISCUSSION

### 5.1 Critique des résultats

#### 5.1.1 Population à l'étude

La première caractéristique des patients de la cohorte qui ressort est l'âge moyen élevé de 65,4 ans. Cela semble raisonnable du fait qu'un des critères d'admissibilité à l'assurance médicament est d'avoir 65 ans et plus et que 68,1% des patients de notre cohorte se trouve dans cette catégorie d'âge. De plus, puisque la prévalence du diabète augmente avec l'âge, il semble normal que nous retrouvions plus de patients dans cette catégorie d'âge. Le score de maladie chronique de cette population était de 4,8, ce qui indique un état de santé généralement bon, puisque sur cette échelle, 0 est le score minimum de comorbidité et 14 est le pire score.

En proportion, les endocrinologues et les internistes ont prescrit 3,5 fois plus de TZD que les omnipraticiens. Ce qui semble logique puisque nous pouvons supposer que ces spécialistes, particulièrement les endocrinologues, rencontrent beaucoup plus de patients diabétiques que les omnipraticiens et ont, par conséquent, plus de chance de prescrire une TZD. De même, ils peuvent avoir une meilleure connaissance de ces médicaments et ont quelquefois participé aux études cliniques menant à leur approbation par Santé Canada.

À la date index, les TZD étaient principalement utilisées en triple thérapie (44,2%) ou en concomitance avec l'insuline (11,8%). Deux situations qui ne sont pas incluses dans les indications présentement approuvées au Canada, mais qui reflètent plutôt les critères de remboursement de la RAMQ pour ce type de médication. Conséquemment, nous pouvons supposer que les patients recevant une TZD au Québec sont déjà à un stade plus avancé de leur maladie, à un moment où les complications du diabète sont déjà présentes. Principalement à cause des critères d'utilisation restrictifs de la RAMQ pour les TZD, mais également parce que la plupart des patients recevaient déjà plusieurs agents antidiabétiques à la date index pour leur contrôle glycémique.

Dans notre cohorte, la première prescription de TZD a été majoritairement de la rosiglitazone (79,8%). Nous pouvons expliquer en partie cette différence d'utilisation entre les deux TZD à l'étude par la période de la recherche. En effet, la pioglitazone a été introduite seulement en avril 2001, tandis que la rosiglitazone était inscrite au formulaire de la RAMQ dès octobre 2000, soit depuis le début de l'étude.

Lors de l'ajout d'une TZD à la date index, les doses des autres agents antidiabétiques étaient près de leur dose maximale. Ceci reflète le suivi des lignes directrices canadienne pour le traitement du diabète par les médecins du Québec mais aussi les conditions de remboursement des TZD à la RAMQ. En effet, dans ces lignes directrices, une approche graduelle, où la thérapie est augmentée par étape, est favorisée. Il y est recommandé de potentialiser les doses d'un premier antidiabétique

avant d'en ajouter un autre, ce qui semble fait au vu de ces résultats (MELTZER et al., 1998).

En ce qui concerne les traitements médicamenteux autres que ceux pour la maîtrise du diabète, il est intéressant de constater que seulement 39,7% des patients recevaient de l'AAS, et ce, malgré les résultats d'études de prévention primaire et secondaire supportant son utilisation chez les patients diabétiques (PHS, 1989; HANSSON et al., 1998; ETDRS INVESTIGATORS, 1992). De plus, au Canada, les lignes directrices pour le traitement du diabète suggèrent l'emploi de l'AAS à faible dose pour la prévention primaire chez les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire ayant plus de 30 ans et en prévention secondaire chez les diabétiques ayant déjà des maladies cardiovasculaires (MELTZER et al., 1998). Par contre, le résultat obtenu pourrait sous-estimer le nombre réel de patients utilisant l'AAS car ce produit est en vente libre au Québec, ce qui veut dire qu'un nombre de patients pourraient l'utiliser sans qu'une prescription d'AAS apparaisse dans leur dossier.

Toujours à la date index, 80,9% des patients utilisaient au moins un agent hypotenseur et recevaient, en moyenne, 2,1 hypotenseurs par jour. Cela n'est guère surprenant puisque 40% des patients diabétiques sont hypertendus aux environs de 40 ans et plus de 60% le sont autour de 75 ans (HDS, 1993; HARRIS et al., 1995). De plus, dans l'étude HOT, c'est plus de 70% des patients diabétiques qui avaient besoin d'au moins 3 agents hypotenseurs pour contrôler la pression diastolique à des niveaux inférieurs à 85 mm Hg (ZANCHETTI et al., 2001). L'utilisation importante d'IECA



ou d'ARA n'est pas surprenante non plus, puisque ces médications sont recommandées, au Canada, en première ligne pour le traitement de l'hypertension chez les diabétiques. De plus, les IECA sont également recommandés lors de la présence de microalbuminurie chez les diabétiques de type 2 (MELTZER et al., 1998).

Dans cette cohorte de patients, le nombre de médicaments différents utilisés quotidiennement est élevé, soit 7,8 par patients. La polymédication des patients diabétiques est expliquée en grande partie par les nombreux médicaments utilisés pour le traitement du diabète et pour la prévention et le traitement de ses complications. Par contre, le nombre de médicaments par jour trouvé dans notre étude est inférieur à celui de l'étude d'Isacson et collaborateurs, où les diabétiques recevaient en moyenne 14,5 médicaments par jour (ISACSON et STALHAMMAR, 1987). Nous pouvons probablement expliquer notre résultat inférieur par le fait que notre calcul excluait les crèmes, sirops, aérosols et bandelettes pour lecteurs de glycémies.

#### *5.1.2 Adhérence au traitement*

Le taux d'adhérence au traitement avec les TZD obtenu a été très élevé. Plus de 90% des patients ont été adhérents pendant la durée de leur traitement. Si nous comparons ce résultat à celui de la seule étude pharmacoépidémiologique qui incluait une TZD, notre taux est légèrement supérieur. Par rapport à d'autres taux obtenus récemment dans quelques études américaines sur l'utilisation des antidiabétiques, notre résultat est encore légèrement supérieur puisque l'adhérence aux autres agents variait entre

69,8 et 88% à 12 mois (VENTURINI et al., 1999; EVANS et al., 2002; PAES et al., 1997; BOCCUZZI et al., 2001). Un taux d'adhérence plus élevé peut se révéler un avantage pour les TZD puisque les chances de voir un effet sur le contrôle glycémique sont augmentées si le patient utilise sa médication telle qu'indiquée.

### *5.1.3 Persistance au traitement*

Le taux de persistance calculé à 12 mois avec le traitement au TZD était moyen, soit de 63,1% et diminue par la suite jusqu'à 50,5% à 22 mois. Si nous comparons ces taux à ceux de l'étude de Bocuzzi et collaborateurs (43,2% à 12 mois et 22% à 24 mois), ils se révèlent être supérieurs (BOCCUZZI et al., 2001). Leurs taux plus faibles pourraient être expliqués, du moins partiellement, par la publication de plusieurs rapports de cas de patients décédés suite à des complications hépatiques reliées à la troglitazone pendant la période de leur étude. La peur des effets indésirables graves par les médecins et patients fournirait une partie de l'explication concernant le haut pourcentage de non-persistance au traitement dans cette étude. Il se pourrait également que les critères de remboursement de la RAMQ pour les TZD aident indirectement la persistance des patients. Vraisemblablement, à cause de ceux-ci, les patients québécois qui reçoivent des TZD sont dans une phase plus avancée de leur maladie et une partie d'entre eux souffrent probablement déjà de complications du diabète. Cela pourrait les rendre plus conscients de leur santé précaire et de l'importance de l'utilisation adéquate des médicaments pour leur contrôle glycémique.

Peu d'études de population ont été réalisées afin d'observer l'utilisation des agents antidiabétiques. Par rapport aux données existantes, les TZD obtiennent un des taux de persistance les plus élevées. Par exemple, les données de persistance provenant de l'étude de Bocuzzi et collaborateurs avec les sulfonylurées étaient de 59% à 12 mois, de 46% à 24 mois et celles provenant de Dezzi et collaborateurs étaient de 35,8% à 44% à 12 mois (BOCCUZZI et al., 2001; DEZII et al., 2002). Pour la metformine et le repaglinide, seule l'étude de Bocuzzi et collaborateurs nous présente des données de persistance pour ces 2 molécules, soit de 62,4% à 12 mois et de 53,8% à 24 mois pour la metformine et de 47,6% à 12 mois et 32,7 % à 24 mois pour le repaglinide (BOCCUZZI et al., 2001). Finalement, en ce qui concerne les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases, des taux de persistance de 33,3% à 12 mois et de 21% à 24 mois ont été retrouvés dans l'étude de Bocuzzi et collaborateurs et des taux de 16 à 20% à 12 mois dans l'étude de Catalan et collaborateurs (BOCCUZZI et al., 2001; CATALAN et al., 2001). Une explication plausible au taux de persistance plus élevé pour les TZD est la posologie une fois par jour de ses médicaments par rapport aux autres agents antidiabétiques qui s'utilisent plus fréquemment de deux à trois fois par jour. Il faut par contre rester prudent lors des comparaisons de persistance au traitement car la seule étude utilisant la même définition de la persistance que la notre était celle de Bocuzzi et collaborateurs.

D'autres médicaments d'usage chronique peuvent être utilisés comme comparateurs pour la persistance au traitement. Même par rapport à ces médicaments, les TZD obtiennent toujours un taux plus élevé. Par exemple, à un an, le taux de persistance

associé à l'amlodipine et à la fêlodipine, deux hypotenseurs, étaient de 55 et 63% chez des patients québécois âgés de 65 ans et plus ayant débuté ces médications en 1990 (SHEEHY et LELORIER, 2000). À 6 mois, chez des patients nouvellement diagnostiqués comme hypertendus entre 1989 et 1994, les taux de persistance pour divers agents hypotenseurs variaient entre 80 et 89% (CARO et al., 1999). Finalement, dans une étude réalisée entre janvier 1989 et décembre 1997 portant sur des femmes utilisant une nouvelle thérapie de remplacement oestrogénique, le taux de persistance à 12 mois était de 43% (PILON et al., 2001). Par contre, dans ces trois études, la définition de la persistance au traitement était différente. Par exemple, dans la première étude, celle de Sheehy et collaborateurs, les patients étaient considérés persistants au traitement s'ils renouvelaient leur médication dans les 90 jours suivants la fin de leur dernière distribution (SHEEHY et LELORIER, 2000). Dans la deuxième étude décrite, les auteurs calculaient que les patients étaient persistants si la quantité de médicament de la dernière distribution était suffisante pour couvrir la période jusqu'à la fin de l'étude (CARO et al., 1999). Dans la dernière étude, les patientes étaient considérées non-persistantes si elles ne renouvelaient par leur médication dans les 15 jours suivant la fin de leur dernière distribution.

#### *5.1.4 Déterminants de la non-persistance au traitement*

Parmi les six variables reliées de manière significative à la non-persistance au traitement avec les TZD, deux d'entre elles semblent plus particulièrement liées à un effet indésirable des TZD, la rétention liquidienne. En effet, les patients qui ont eu un ajout de diurétique de l'anse ou un nouveau diagnostic d'insuffisance cardiaque après

la date index étaient plus à risque d'arrêter leur traitement. Comme les diurétiques de l'anse sont les premiers médicaments à être utilisés lors d'apparition d'œdème, nous pouvons penser que les patients qui ont eu cet ajout ont souffert de cet effet indésirable. Par contre, puisque nous ne pouvions mesurer directement ce paramètre, cela reste une hypothèse. De même, les patients ayant de l'insuffisance cardiaque sont plus à risque de présenter de la rétention liquidienne. La deuxième variable reliée au même effet indésirable est l'utilisation d'insuline à la date index. En effet, les patients présentant cette caractéristique ont eu plus de risque de ne pas persister au traitement. Puisque la combinaison d'insuline et de TZD est reconnue pour donner plus d'œdème (16,2%) que les TZD utilisées seules (4,7%), on peut penser que cela pourrait être la cause de l'arrêt des TZD (RASKIN et al., 2001). Finalement, une troisième variable pourrait être également reliée à l'effet indésirable de rétention liquidienne, mais cela reste une hypothèse à vérifier. En effet, les femmes ont semblé moins persistantes que les hommes dans notre étude. Cette différence pourrait être expliquée par le fait que les femmes sont peut-être plus à risque d'œdème en clinique ou moins tolérantes à la rétention liquidienne. Une autre étude a obtenu des résultats qui semble corroborer ces faits (TANG et al., 2003). En effet, dans cette étude, les femmes avaient tendance à avoir plus d'œdèmes reliés aux TZD que les hommes. Une explication logique serait que la réponse aux TZD pourrait être différente chez les femmes.

Une autre variable favorisant la non-persistence était le fait de recevoir seulement une TZD pour traiter le diabète à la date index. Nous pouvons peut-être expliquer ce résultat par le fait que les patients recevant une monothérapie avaient un diabète

relativement nouveau. Souvent, à ce stade de la maladie, les patients ne connaissent pas les implications d'un bon contrôle glycémique et ont peu ou pas de symptômes de la maladie. Il se pourrait donc que ces patients se rendent moins compte de l'utilité des médicaments et cessent plus facilement leur traitement. De plus, le début d'action relativement lent des TZD pourrait également expliquer cet arrêt plus fréquent de cette médication. De même, une partie des patients utilisant une TZD en monothérapie sont peut-être très malade (par exemple insuffisants rénaux), ce qui expliquerait la moins bonne persistance.

La cinquième variable associée à la non-persistance au traitement avec les TZD est le type de médecin qui prescrivait la première TZD. Lorsque les patients recevaient celle-ci d'un endocrinologue ou d'un interniste, ils avaient plus de risque de ne pas persister au traitement. Ceci pourrait être une indication que les patients ont une relation plus suivie avec leur omnipraticien et voient peut-être moins fréquemment leur spécialiste. Peut-être également que les spécialistes cessent plus rapidement les agents antidiabétiques en présence d'un mauvais contrôle glycémique, ce qui semble diminuer la persistance au traitement des patients. Finalement, la dernière variable est un score de maladie chronique plus élevé : les patients ayant le plus de comorbidités avaient le plus de risque d'arrêter leur traitement avec les TZD. Puisque le score de comorbidité est en lien direct avec le nombre de médicaments pour des maladies chroniques, nous supposons que ce sont les patients qui avaient le plus de médicaments qui persistaient le moins, ce qui est un fait reconnu dans les écrits.

### *5.1.5 Recommandations*

Suite à l'identification de ces déterminants de la non-persistance au traitement avec les TZD, il sera important, pour les professionnels de la santé assurant le suivi de patients diabétiques, de vérifier la présence de ceux-ci avant d'ajouter une TZD. Chez les patients à risque de rétention liquidienne et chez les insuffisants cardiaques de classe fonctionnelle I et II, le ratio risque/bénéfice devra être considéré avant d'introduire une TZD. Nous savons en effet que ces patients ont un risque plus élevé de ne pas persister au traitement. Si une TZD est tout de même ajoutée, ces patients devront bénéficier d'un suivi fréquent et les professionnels de la santé devront rester attentifs à l'apparition de rétention liquidienne. Les résultats obtenus nous permettent aussi de réaffirmer la nécessité de parler de la bonne utilisation des médicaments et l'importance de la prise de ceux-ci tel qu'indiqué avec les patients lors de l'ajout d'un médicament d'utilisation chronique tel que les TZD.

## **5.2 Critique de la méthodologie**

### *5.2.1 Force de l'étude*

La première force de cette étude est de pallier à un manque de données sur l'utilisation des TZD dans une population réelle et non dans le cadre d'une étude randomisée d'où provenaient presque toutes les informations que nous possédions sur cette classe de médicaments. Il s'agit en effet d'une étude innovatrice, étant la première à être effectuée avec la rosiglitazone et la pioglitazone.

Le nombre élevé de patient inclus dans cette étude, tout comme le fait d'avoir obtenu tous les patients recevant une TZD pendant celle-ci sont également des forces de cette étude. De plus, l'utilisation d'une base de données sur les médicaments qui est valide et fiable constituent un avantage indéniable (TAMBLYN et al., 1995). L'emploi de cette même base de données nous a permis d'éviter les biais de rappel qui sont présents lors de l'utilisation d'un questionnaire. Finalement, nous avons pu mesurer l'effet de nombreux confondants possibles sur la persistance à cause du grand nombre de variables incluses dans les banques de la RAMQ.

### *5.2.2 Limites de l'étude*

Puisque nous avons utilisé des bases de données administratives pour les médicaments, il est important de reconnaître quelques limites inhérentes à celles-ci. La base de données de la RAMQ sur les médicaments nous indique seulement la médication dispensée et non la médication prise par le patient. Considérant cela, nos résultats pourraient surestimer le taux de persistance réel au traitement avec les TZD, puisque les patients peuvent renouveler leur médicament sans les prendre nécessairement. De plus, aucun examen paracliniques et aucune information clinique ne sont disponibles dans ces bases de données. Il nous a donc été impossible de vérifier si les patients arrêtaient leur TZD à cause d'un manque d'efficacité ou à cause des effets indésirables. Avec ces banques de données, il nous était également impossible de vérifier si le médecin ou le patient lui-même cessait le traitement.



Une autre faiblesse de l'étude concerne la validité externe qui est diminuée de par le fait que les patients de notre cohorte étaient plus âgés et avaient peut-être un niveau socio-économique plus faible que la population québécoise en général. En effet, les médicaments sont remboursés pour les patients âgés de 65 ans et plus, pour les prestataires de la sécurité du revenu et pour toutes les personnes n'ayant pas un accès à un régime d'assurance collective au travail. Nous ne pouvons donc pas extrapoler directement ces résultats à la population québécoise. De même, le fait de ne pas avoir de groupe comparatif est également une limite de cette étude. Finalement, la durée de suivi moyenne était de 9,8 mois seulement, ce qui fait de ces données des résultats préliminaires.

### *5.2.3 Orientations futures intéressantes*

Suite aux résultats de ce projet, des questionnements nouveaux apparaissent. Est-ce que l'adhérence et la persistance au traitement avec les TZD sont comparables ou supérieures à celles des autres agents antidiabétiques au Québec? Est-ce que les résultats obtenus dans cette étude peuvent être appliqués à une population ayant des assurances privées pour leur médication? À plus long terme, si la persistance aux TZD s'avère supérieure aux autres agents antidiabétiques, serait-il intéressant de les utiliser plus précocement dans le traitement du diabète vu leur coût plus élevé? Existe-t-il un moyen de vérifier plus directement si la rétention liquidienne est réellement un déterminants de la non-persistance au traitement avec les TZD?

Afin de répondre à ces interrogations, une étude de même type de plus grande envergure, mais incluant tous les agents antidiabétiques au Québec pourrait être effectuée. De même, l'ajout de données provenant d'assurance privée pourrait augmenter la validité externe de ce type d'étude. Une étude pharmacoéconomique réalisée sur la même banque de donnée serait également intéressante. Finalement, il est certain qu'une étude effectuée de façon prospective sur une plus petite population et vérifiant l'utilisation des TZD nous permettrait d'évaluer directement l'effet de la rétention liquidienne sur la persistance au traitement avec les TZD.

## 6.0 CONCLUSION

Cette étude nous aura permis d'obtenir plus d'informations sur la population diabétique québécoise qui utilise les TZD. De même, elle nous aura fait constater que le taux d'adhérence avec ces molécules est élevé et que le taux de persistance à ces molécules, même si moyen, semblent être un des meilleurs parmi les agents antidiabétiques. Finalement, les déterminants de la non-persistance au traitement que nous avons identifiés sont faciles à cibler en clinique, donc ils pourront être utilisés aisément par les professionnels de la santé.

Malgré le fait que les TZD semblent avoir un taux de persistance parmi les meilleurs dans les agents antidiabétiques, les résultats obtenus dans l'étude ne diffèrent pas réellement des taux de persistance des différents médicaments d'usage chronique. Les déterminants de la non-persistance trouvés dans cette étude sont intéressants, mais ne peuvent expliquer totalement les résultats. Dans l'avenir, il serait donc intéressant de se pencher sur certains déterminants qui pourraient être communs aux TZD et aux médicaments de prise chronique et qui expliqueraient les taux de persistance généralement peu élevés à long terme.

## REMERCIEMENTS

Je voudrais témoigner ma reconnaissance à tous les gens qui m'ont apporté de l'aide pour l'accomplissement de cette recherche, et plus particulièrement à :

Dr Danielle Pilon et Dr Pierre Maheux pour leur importante collaboration au projet, leurs conseils et encouragements ainsi que pour tout le temps qu'ils y ont consacré.

Mme Lise Trottier et M. Christian-Pierre Beaudette pour leur aide considérable au niveau des analyses statistiques.

Merci beaucoup.

## BIBLIOGRAPHIE

- Actos (pioglitazone) monographie (2000). Toronto, Ontario. Eli Lilly Canada.
- American Diabetes Association (1998). "Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997." Diabetes Care **21**(2): 296-309.
- American Diabetes Association (2001). "Clinical Practice Recommendations 2001." Diabetes Care **24** (Suppl 1): S1-133.
- Andrade, S. E., A. M. Walker, et al. (1995). "Discontinuation of antihyperlipidemic drugs--do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings?" N Engl J Med **332**(17): 1125-31.
- Avandia (rosiglitazone) monographie (2001). Mississauga, Ontario. GlaxoSmithKline.
- Boccuzzi, S. J., J. Wogen, et al. (2001). "Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population." Diabetes Care **24**(8): 1411-5.
- Campbell, N. R., D. Drouin, et al. (2002). "The 2001 Canadian hypertension recommendations: take-home messages." CMAJ **167**(6): 661-8.
- Caro, J. J., J. L. Speckman, et al. (1999). "Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data." CMAJ **160**(1): 41-6.
- Catalan, V. S., J. A. Couture, et al. (2001). "Predictors of persistence of use of the novel antidiabetic agent acarbose." Arch Intern Med **161**(8): 1106-12.
- Collet, J. P., J. F. Boivin, et al. Bias and confounding in pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiology (3rd ed). Sussex, UK: Wiley, 2000, p. 609-27.

- Cox, D. (1972). "Regression models and life-tables." J R Stat Soc **34**: 187-220.
- Dagogo-Jack, S. and J. V. Santiago (1997). "Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions." Arch Intern Med **157**(16): 1802-17.
- Dailey, G., M.S. Kim, et al (2001). "Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: Evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus" Clin Ther(23): 152-6.
- Dezii, C. M., H. Kawabata, et al. (2002). "Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes." South Med J **95**(1): 68-71.
- Edelman, S. V. (1998). "Type II diabetes mellitus." Adv Intern Med **43**: 449-500.
- ETDRS Investigators (1992). "Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14." JAMA **268**(10): 1292-300.
- Evans, J. M., P. T. Donnan, et al. (2002). "Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in Type 2 diabetes." Diabet Med **19**(8): 685-8.
- Feinglos, M. N. and M. A. Bethel (1998). "Treatment of type 2 diabetes mellitus." Med Clin North Am **82**(4): 757-90.
- Fitzgerald, J. T., R. M. Anderson, et al. (1995). "Gender differences in diabetes attitudes and adherence." Diabetes Educ **21**(6): 523-9.
- Hall, J. A., D. L. Roter, et al. (1988). "Meta-analysis of correlates of provider behavior in medical encounters." Med Care **26**(7): 657-75.

- Hanna, A. K. and V. Woo (2001). "Canadian diabetes association position paper on new oral hypoglycemic agents." Can J Diabetes Care **25**:152-6.
- Hansson, L., A. Zanchetti, et al. (1998). "Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial." Lancet **351**(9118): 1755-62.
- Harris, M. I. (1998). "Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem." Diabetes Care **21 Suppl 3**: C11-4.
- Harris, M. I., K. M. Flegal, et al. (1998). "Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994." Diabetes Care **21**(4): 518-24.
- HDS (1993). "Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications." J Hypertens **11**(3): 309-17.
- Idris, I., S. Gray, et al. (2003). "Rosiglitazone and pulmonary oedema: an acute dose-dependent effect on human endothelial cell permeability." Diabetologia **46**(2): 288-90.
- Isacson, D. and J. Stalhammar (1987). "Prescription drug use among diabetics--a population study." J Chronic Dis **40**(7): 651-60.
- Johnson, S. B. (1992). "Methodological issues in diabetes research. Measuring adherence." Diabetes Care **15**(11): 1658-67.

- Jollis, J. G., M. Ancukiewicz, et al. (1993). "Discordance of databases designed for claims payment versus clinical information systems. Implications for outcomes research." Ann Intern Med 119(8): 844-50.
- Klein R, Klein B.E.K. (1992). "Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy." Diabetes Care 15:1875-91.
- Lau, H. S., A. de Boer, et al. (1997). "Validation of pharmacy records in drug exposure assessment." J Clin Epidemiol 50(5): 619-25.
- Law, M. G., S. F. Hurley, et al. (1996). "A comparison of patient interview data with pharmacy and medical records for patients with acquired immunodeficiency syndrome or human immunodeficiency virus infection." J Clin Epidemiol 49(9): 997-1002.
- Luna, B. and M. N. Feinglos (2001). "Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus." Am Fam Physician 63(9): 1747-56.
- Luscher, T. F., H. Vetter, et al. (1985). "Compliance in hypertension: facts and concepts." J Hypertens Suppl 3(1): S3-9.
- Melfi, C. A. (2001). "Using databases for studying and comparing health care costs and resource use." Pharmacoepidemiol Drug Saf 10(5): 399-402.
- Meltzer, S., L. Leiter, et al. (1998). "1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association." CMAJ 159(Suppl 8): S1-29.
- Monster, T. B., W. M. Janssen, et al. (2002). "Pharmacy data in epidemiological studies: an easy to obtain and reliable tool." Pharmacoepidemiol Drug Saf 11(5): 379-84.



- Nagasawa, M., M. C. Smith, et al. (1990). "Meta-analysis of correlates of diabetes patients' compliance with prescribed medications." Diabetes Educ 16(3): 192-200.
- Niemeyer, N. V. and L. M. Janney (2002). "Thiazolidinedione-induced edema." Pharmacotherapy 22(7): 924-9.
- Olesen, C., C. Sondergaard, et al. (2001). "Do pregnant women report use of dispensed medications?" Epidemiology 12(5): 497-501.
- Paes, A. H., A. Bakker, et al. (1997). "Impact of dosage frequency on patient compliance." Diabetes Care 20(10): 1512-7.
- PHS (1989). "Physician's health study: aspirin and primary prevention of coronary heart disease." N Engl J Med 321(26): 1825-8.
- Pilon, D., A. M. Castilloux, et al. (2001). "Estrogen replacement therapy: determinants of persistence with treatment." Obstet Gynecol 97(1): 97-100.
- RAMQ (2002). Liste des médicaments assurés. Québec, Québec.
- Raskin, P., M. Rendell, et al. (2001). "A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes." Diabetes Care 24(7): 1226-32.
- Rendell, M., W. D. Lassek, et al. (1983). "A pharmaceutical profile of diabetic patients." J Chronic Dis 36(2): 193-202.
- Riddle, M. C. (1999). "Oral pharmacologic management of type 2 diabetes." Am Fam Physician 60(9): 2613-20.

- Rolka, D. B., A. Fagot-Campagna, et al. (2001). "Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey." Diabetes Care **24**(2): 197-201.
- Samraj, G. P., L. Kuritzky, et al. (2000). "Improving management of type 2 diabetes mellitus: 5. Thiazolidinediones." Hosp Pract **35**(1): 123-4, 129-32.
- Saunders, K., G. Simon, et al. (1998). "Assessing the feasibility of using computerized pharmacy refill data to monitor antidepressant treatment on a population basis: a comparison of automated and self-report data." J Clin Epidemiol **51**(10): 883-90.
- Scheen, A. J. and P. J. Lefebvre (1998). "Oral antidiabetic agents. A guide to selection." Drugs **55**(2): 225-36.
- Sheehy, O. and J. LeLorier (2000). "Patterns of amlodipine and felodipine use in an elderly Quebec population." Can J Cardiol **16**(9): 1109-17.
- Sherbourne, C. D., R. D. Hays, et al. (1992). "Antecedents of adherence to medical recommendations: results from the Medical Outcomes Study." J Behav Med **15**(5): 447-68.
- Stratton, I. M., A. I. Adler, et al. (2000). "Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study." BMJ **321**(7258): 405-12.
- Stuart, B. and N. E. Coulson (1993). "Dynamic aspects of prescription drug use in an elderly population." Health Serv Res **28**(2): 237-64.
- Tamblyn, R., G. Lavoie, et al. (1995). "The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of

- the prescription claims database in Quebec." J Clin Epidemiol **48**(8): 999-1009.
- Tan, M. H., Daneman, D., Lau, DCW, et al. Diabetes in Canada: strategies towards 2000. Toronto: Canadian diabetes advisory board, 2000, p.3.
- Tan, M. H. and D. R. MacLean (1995). "Epidemiology of diabetes mellitus in Canada." Clin Invest Med **18**(4): 240-6.
- Tang, W. H., G. S. Francis, et al. (2003). "Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure." J Am Coll Cardiol **41**(8): 1394-8.
- Venturini, F., M. B. Nichol, et al. (1999). "Compliance with sulfonylureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study." Ann Pharmacother **33**(3): 281-8.
- Von Korff, M., E. H. Wagner, et al. (1992). "A chronic disease score from automated pharmacy data." J Clin Epidemiol **45**(2): 197-203.
- Wang, C. H., R. D. Weisel, et al. (2003). "Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician." Circulation **107**(10): 1350-4.
- Weingarten, M. A. and B. S. Cannon (1988). "Age as a major factor affecting adherence to medication for hypertension in a general practice population." Fam Pract **5**(4): 294-6.
- West, S. L., W. Ray, et al. Pharmacoepidemiology drug and diagnosis data. Pharmacoepidemiology. Sussex, UK: Wiley, 2000, p.661-705.

Zanchetti, A., L. Hansson, et al. (2001). "Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the hypertension Optimal Treatment (HOT) study." J Hypertens 19(4): 819-25.

## ANNEXE I

- LISTE DES VARIABLES DÉMOGRAPHIQUES

1. Matricule brouillé du bénéficiaire
2. Date de naissance du bénéficiaire (mois et année)
3. Sexe du bénéficiaire
4. Date de décès du bénéficiaire (mois et année)

- LISTE DES VARIABLES D'ADMISSIBILITÉ AU RÉGIME D'ASSURANCE

1. Matricule du bénéficiaire (brouillé)
2. Date de début de couverture
3. Date de fin de couverture
4. Code de situation du bénéficiaire

- LISTE DES VARIABLES DES SERVICES MÉDICAUX

1. Matricule du bénéficiaire (brouillé)
2. Numéro brouillé du professionnel traitant
3. Classe du professionnel
4. Spécialité du professionnel
5. Année de graduation du professionnel traitant par tranche de 5 ans
6. Code de diagnostic
7. Code de l'acte
8. Rôle de l'acte
9. Date de l'acte
10. Numéro de l'établissement

- LISTE DES VARIABLES DES SERVICES PHARMACEUTIQUES

1. Matricule brouillé du bénéficiaire
2. Type de bénéficiaire
3. Territoire de CLSC du bénéficiaire
4. Numéro brouillé du professionnel prescripteur
5. Classe du professionnel prescripteur
6. Spécialité du professionnel prescripteur
7. Année de graduation du professionnel prescripteur par tranche de 5 ans
8. Code DIN
9. Code de dénomination commune
10. Code de forme
11. Code de dosage
12. Quantité du médicament
13. Durée de traitement
14. Date du service
15. Code de renouvellement
16. Code de substitution
17. Type de prescription

**ANNEXE II**



Commission d'accès  
à l'information  
du Québec

Siège social  
575, rue St-Amable, bureau 1.10  
Québec (Québec) G1R 2G4  
Téléphone: (418) 528-7741  
Télécopieur: (418) 529-3102

Bureau de Montréal  
480, boul. St-Laurent, bureau 501  
Montréal (Québec) H2Y 3Y7  
Téléphone: (514) 873-4196  
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 7 mars 2002

D<sup>r</sup> Danielle Pilon  
D<sup>r</sup> Pierre Maheux  
Madame Julie Leblond  
Faculté de médecine  
Université de Sherbrooke  
3001, 12<sup>e</sup> Avenue Nord  
Sherbrooke (Québec) J1H 5N4

N/Réf. : 02 00 71

Mesdames,  
Monsieur,

Nous avons bien reçu votre demande d'autorisation d'obtenir communication de renseignements nominatifs détenus par la *Régie de l'assurance maladie du Québec*, ci-après la *RAMQ*, dans le cadre d'une recherche portant sur l'utilisation des thiazolidinediones dans la province de Québec.

Après étude de cette demande et conformément à l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*, nous vous autorisons à recevoir de la *RAMQ* les renseignements nominatifs identifiés aux annexes I, II, III, IV et V, et ce, pour une cohorte évaluée à quelque 10 000 personnes ayant reçu au moins une prescription dispensée de thiazolidinediones entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 juillet 2001.

Les annexes font partie intégrante de la présente autorisation de recherche.

Cette autorisation est cependant assortie des conditions suivantes que vous devez respecter :

- vous devez assurer la confidentialité des renseignements nominatifs que vous recevrez;



- vous devez faire signer un engagement à la confidentialité aux membres de l'équipe de recherche qui n'ont pas signé le formulaire de demande d'autorisation et à toute autre personne qui s'ajoutera, par la suite, à cette équipe;
- vous devez utiliser les renseignements reçus uniquement pour cette recherche particulière;
- dans vos rapports, vous ne devez pas publier un renseignement permettant d'identifier un individu;
- vous ne devez pas communiquer un renseignement reçu à d'autres personnes que celles qui sont autorisées à le recevoir dans le cadre de cette recherche;
- vous devrez détruire tous les renseignements reçus, tels qu'identifiés en annexe, pour lesquels l'autorisation de la Commission vous est accordée, au plus tard le 28 mai 2004.

Enfin, il est opportun de vous rappeler que la décision ultime de vous communiquer ou non ces renseignements nominatifs appartient toujours à l'organisme détenteur, en l'occurrence la *RAMQ*.

Veuillez agréer, Mesdames, Monsieur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le directeur général,

DM/JF/lp

Denis Morency

p.j. (5)

c.c. MM. André Gaétan Corneau, RAMQ  
Jacques Barry, RAMQ

**ANNEXE III**



Le 21 mai 2002

Dr Pierre Maheux  
Endocrinologie  
CHUS - Hôpital Fleurimont

OBJET: Projet # 02-34

Utilisation des thiazolidinediones dans la province de Québec: une approche pharmacoépidémiologique.

- ☒ Protocole complet: reçu le 02-04-02
- ☐ Formulaire de consentement: S/O
- ☐ Amendement #
- ☐ Autre:

---

Dr Maheux ,

Nous aimerions, par la présente, vous aviser que votre protocole de recherche cité en rubrique a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche sur l'humain.

Les conditions requises à la réalisation de ce projet de recherche étant réunies, il nous fait plaisir de vous autoriser à débiter l'étude.

S'il y a lieu, je vous demande de bien vouloir inscrire votre projet et votre grille d'examen dans le système ARIANE, ceci afin d'améliorer le suivi médical de vos sujets de recherche et également de permettre à l'hôpital de récupérer ses frais.

Je vous transmets ci-joint le formulaire d'approbation du Comité d'éthique de la recherche sur l'humain que vous pourrez faire suivre à votre organisme commanditaire ou subventionnaire.

Vous souhaitant tout le succès escompté dans le déroulement de cette étude, je vous prie de croire à l'expression de mes sentiments les plus distingués.

Jean-Marie Moutquin, M.D.  
Directeur scientifique du  
Centre de recherche clinique du CHUS

/ml

cc:



**Membres du Comité:**

ASSELIN, Claude, Ph.D., Dept. d'Anatomie-biologie cellulaire, Faculté de médecine  
BAILLARGEON, Daniel, M.D., Service de gastro-entérologie, CHUS  
BÉNARD, François, M.D., service de médecine nucléaire, CHUS  
BLACKBURN, Pierre, professeur de philosophie et d'éthique, CEGEP de Sherbrooke, représentant du public  
CABANAC, Julien, avocat  
CLOUTIER, Sylvie, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne, CHUS  
CÔTÉ, Daniel J., département d'anesthésie-réanimation, CHUS, v.-président  
DALÉRY, Karl, M.D., service de Cardologie, CHUS  
DELISLE, Line, M.D., Service d'Hémo-oncologie, CHUS  
DESROSIERS, Nicole, Infirmière, Programme de dépi stage du cancer du sein, CHUS  
FROST, Eric, Ph.D., département de microbiologie, CHUS  
GRONDIN, Martine, Pharmacienne, CHUS  
LAMBERT, Cécile, Ph.D., pr. titulaire, Département des sciences infirmières, Faculté de médecine, présidente  
LANGIS, Hélène, M.D., département de pédiatrie, CHUS  
LEBLOND, Julie, pharmacienne, CHUS  
LEMIRE, Francyn, secrétaire médicale, Centre de recherche clinique, secrétaire (sans droit de vote)  
MÉNARD, Père Jean-René, O.S.B., représentant du public  
MONTAMBAULT, Paul, M.D., pr. titulaire service de néphrologue, CHUS  
RIVARD, Ailine, infirmière, néonatalogie, CHUS, Hôpital Fleurimont  
SULLIVAN, Monique, Ph.D., LL.B., biologie moléculaire, extérieur, v.-présidente  
VÉZINA, Yves, M.D., service de pneumologie

Noter que Mme J. Leblond, n'a pas participé à l'évaluation / l'approbation du projet.

Approbation demandée par: Dr Pierre Maheux

Approuvé en réunion plénière ☒

Approuvé par la présidence ☐

☒ Protocole complet: reçu le 02-04-02

☐ Formulaire de consentement: S/O

☐ Amendement #

☐ Autre:

Brochure de l'investigateur fournie pour l'évaluation:

Titre du protocole CRC # 02-34

Utilisation des thiazolidinediones dans la province de Québec: une approche pharmacoépidémiologique.

6/05/2002

Signé par:

Cécile Lambert, Ph.D.  
Présidente du comité

Date

La présente approbation est valide pour une période de 12 mois.

A la fin de cette période, l'approbation deviendra caduque à moins que le chercheur principal ne fasse un rapport de suivi, et éventuellement une demande de renouvellement, sur le formulaire qu'il recevra. Pour toute modification au protocole, le chercheur doit faire une demande d'approbation sur le formulaire CRC/RC3 (disponible au CRC).

Il est rappelé à l'investigateur principal:

- qu'il doit rapporter au Comité tout problème majeur intervenant dans la réalisation du protocole;
- qu'il doit rapporter aux sujets participant aux recherches tout résultat ou information susceptibles de modifier leur consentement;
- qu'il doit remettre au sujet une copie du formulaire de consentement identique à l'original signé par celui-ci;
- que tous les patients ou sujets sains participant à un projet de recherche doivent avoir un dossier au CUSE.

**ANNEXE IV**

### Thiazolidinediones Utilization in Diabetic Patients Covered by the Provincial Drug Benefit Program in Québec

JULIE LEBLOND\*<sup>1</sup>, DANIELLE PILON<sup>1</sup>, PIERRE MAHEUX<sup>1</sup>  
Department of Medicine, Divisions of Internal Medicine and Endocrinology, Université de Sherbrooke, QC, Canada.

At the present time, thiazolidinediones (TZDs) can only be prescribed through a restricted formulary in the province of Québec. The criteria for TZD reimbursement currently favor combination with metformin and/or sulfonylureas. The consequence of this decision is obviously a limited access of diabetic patients to this new class of antihyperglycemic agents. In an attempt to understand the impact of this paradigm, we conducted a retrospective analysis of TZD utilization in patients with Type 2 diabetes mellitus covered by the government drug plan. To do so, a random but representative sample of 90% of all patients prescribed a TZD between January 2000 and July 2001 (18 months) was obtained from the *Régie de l'assurance maladie du Québec*. This sample had a total of 10 442 different patients of whom 4 823 (46.2%) were males and 5 619 females (53.8%). The mean age was  $65.4 \pm 10.9$  (SD). TZDs were initially prescribed as monotherapy in 12.6% of the cases, 29.0 % in oral bitherapy, 53.1% in triple oral therapy and 18.4% in conjunction with one or more insulin injection daily. In addition, TZDs were prescribed more frequently by general practitioners (80.1%) than specialists (19.9%;  $p < 0.01$ ). Data on the persistence rate of treatment with TZDs and changes in concomitant therapies have also been obtained.

*A priori*, these data suggest that TZDs are prescribed in Quebec mostly in triple oral therapy or in conjunction with insulin therapy: two conditions that are outside the approved indications for TZDs in Canada. This observation along with the fact that the studied population was fairly old suggests that TZDs are being prescribed in the very much latter stages of diabetes.